

**UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID
FACULTAD DE MEDICINA**

Departamento de Medicina



**INFLAMACIÓN CRÓNICA EN PACIENTES CON
ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA : MARCADORES
INFLAMATORIOS , VALOR PRONÓSTICO Y ESTRATEGIAS
TERAPÉUTICAS**

**MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTOR
PRESENTADA POR**

María Ángeles Goicoechea Diezhandino

Bajo la dirección de los doctores

José Luño Fernández
Rarafel Enríquez de Salamanca Lorente

Madrid, 2011

ISBN: 978-84-694-6248-5

©M^a Ángeles Goicoechea Diezhandino, 2011

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID

DEPARTAMENTO DE MEDICINA



**INFLAMACIÓN CRÓNICA EN PACIENTES
CON ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA:
MARCADORES INFLAMATORIOS, VALOR
PRONÓSTICO Y ESTRATEGIAS
TERAPEÚTICAS.**

MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTOR

PRESENTADA POR:

MARIA ANGELES GOICOECHEA DIEZHANDINO

Bajo la dirección de los doctores:

José Luño Fernández y Rafael Enríquez de Salamanca Lorente

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID

FACULTAD DE MEDICINA

DEPARTAMENTO DE MEDICINA

TESIS DOCTORAL

**INFLAMACIÓN CRÓNICA EN PACIENTES
CON ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA:
MARCADORES INFLAMATORIOS, VALOR
PRONÓSTICO Y ESTRATEGIAS
TERAPEÚTICAS.**

M^a ANGELES GOICOECHEA DIEZHANDINO

**Servicio de Nefrología. Hospital General Universitario
Gregorio Marañón.**

Directores:

Dr José Luño Fernández

Dr Rafael Enríquez de Salamanca Lorente

Madrid, 2010

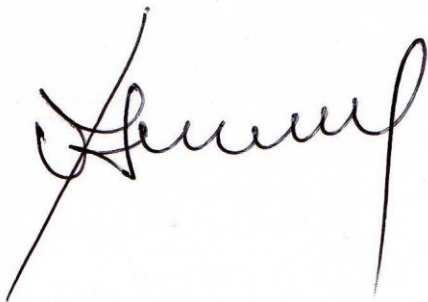
D. José Luño Fernández, Profesor Asociado de la Facultad de Medicina de la Universidad Complutense de Madrid y Jefe de Servicio de Nefrología del Hospital General Universitario Gregorio Marañón.

D. Rafael Enríquez de Salamanca Lorente, Catedrático de Medicina y Director del Departamento de Medicina de la Facultad de Medicina de la Universidad Complutense de Madrid.

CERTIFICAN:

Que Dña Maria Angeles Goicoechea Diezhandino ha realizado bajo su dirección el trabajo de investigación titulado: "Inflamación crónica en pacientes con enfermedad renal crónica: marcadores inflamatorios, valor pronóstico y estrategias terapéuticas".

Quienes suscriben consideran que dicho trabajo reúne todas y cada una de las condiciones para su presentación, lectura y defensa como Tesis Doctoral, mostrando su conformidad a tal fin.

A handwritten signature in black ink, appearing to be 'Rafael Enríquez de Salamanca Lorente', written in a cursive style.

Madrid, a 24 de Noviembre del 2010

*“A Juanjo
por su infinita paciencia
por estar siempre ahí, y por seguir
apoyándome día a día”*

*“A mis padres:
A mi padre por todo lo que
me ha enseñado y porque sé,
que desde ahí arriba sigue
apoyándome.
A mi madre por darme todo a
cambio de nada”*

*“ A Silvia y Alberto
por todo el tiempo robado,
vosotros sois lo mejor que me
ha pasado en la vida”*

AGRADECIMIENTOS

- Este trabajo no hubiera sido posible sin el constante apoyo de mis directores de tesis.

Mi más sincero agradecimiento al Dr José Luño Fernández, por la confianza que ha depositado en mí desde la llegada al Servicio de Nefrología. Por su amistad, por su dedicación, entrega y ayuda inestimable en este proyecto y por su insistencia para que yo acabara esta tesis.

Al Profesor Rafael Enríquez de Salamanca por confiar en mi opción de doctorando y por su colaboración en la codirección de esta tesis.

- A Marisol García de Vinuesa, por su colaboración directa en la realización de esta tesis, por enseñarme cada día tantas cosas, por su amistad y por su ayuda desinteresada. Es un placer trabajar a tu lado.
- A todos mis compañeros/as del Servicio de Nefrología del Hospital General Universitario Gregorio Marañón, y en especial a Eduardo Verde, por estar siempre ahí, por llevar con resignación mis locuras, y porque haces que el trabajo diario sea más fácil.
- A Vicente Lahera y Victoria Cachofeiro por su ayuda inestimable en la determinación de citoquinas y parámetros de fibrinólisis.
- Por último, no me puedo olvidar de dos personas, que aunque ya no están con nosotros, han influido de manera decisiva en mi vida profesional: A Fernando Valderrábano y A Carlos Caramelo, allí donde estéis...

INDICE DE ABREVIATURAS

AB: alfa-beta bloqueantes

AC: antagonistas del calcio

AEE: agentes estimulantes de la eritropoyesis.

AP: arteriopatía periférica

AP-1: proteína activadora 1

ARA2: bloqueante de los receptores de angiotensina II

ARNm: ácido ribonucleico mensajero

AT-1: angiotensina 1

BB: beta-bloqueantes

Ccr: aclaramiento de creatinina

Cols: colaboradores

Crp: creatinina plasmática

cTNT: troponina cardiaca T

DE: desviación estándar

ECP. Enfermedad coronaria previa

eNOS: sintasa endotelial del óxido nítrico

ERC: enfermedad renal crónica

ESL-1: ligando de la E-selectina

EUA: excrección urinaria de albúmina

FGe: filtrado glomerular estimado

FPP: farnesil pirofosfato

GGPP: geranilgeranil pirofosfato

GLYCAM-1: molécula de adhesión celular dependiente de la glicosilación

GTP: guanosintrifosfato

Hb: hemoglobina

HD: hemodiálisis

HDL: lipoproteínas de alta densidad

HGM-CoA:hidroxi-metil-glutaril coenzima A

HR: índices de riesgo

hs: alta sensibilidad

HVI: hipertrofia ventricular izquierda

IC: intervalo de confianza

ICAM-1: molécula de adhesión intercelular tipo 1

ICC: insuficiencia cardiaca congestiva

IECA: inhibidor del enzima convertidor de angiotensina

IL: interleuquinas

IMC: índice de masa corporal

INF- γ : interferon gamma

KD: Kilodaltons

K/DOQI: Kidney Disease Outcomes Quality Initiative

LDL: lipoproteínas de baja densidad

LFA-1: antígeno1 de la fracción leucocitaria

MCP-1: proteína quimiotáctica de monocitos

NF- $\kappa\beta$: factor nuclear kappa activador de células β

PA: presión arterial

PAI-1: inhibidor del activador de plasminógeno tipo 1

PCR: proteína C reactiva

PECAM-1: molécula de adhesión celular de plaquetas/endotelio

PF: pentoxifilina

PPARs: receptores activados por proliferadores de peroxisomas

PSGL- 1: ligando de la P-selectina

Ptes: pacientes

PTH: hormona paratohormona

RANTES: regulador de la activación de las células T normales expresadas y segregadas.

RC. Riesgo coronario

SAA: amiloide sérico tipo A

SRAA: sistema renina-angiotensina-aldosterona

Th: linfócitos T helper

TNF- α : factor de necrosis tumoral

t-PA: activador de plasminógeno tisular

VCAM-1: molécula de adhesión celular vascular tipo 1

VSG: velocidad de sedimentación globular

INDICE DE TABLAS

Tabla 1 : Mecanismos proaterogénicos de la Proteína C reactiva	40
Tabla 2: Nomenclatura de las citoquinas	44
Tabla 3: Tipos de citoquinas proinflamatorias	47
Tabla 4: Factores asociados con aumento de IL-6 y TNF- α	49
Tabla 5: Potenciales efectos beneficiosos renales de las estatinas	61
Tabla 6: Niveles de IL-6 en los diferentes estadios de ERC	79
Tabla 7: Niveles de IL-1 β en los diferentes estadios de ERC	79
Tabla 8: Niveles de TNF- α en los diferentes estadios de ERC	80
Tabla 9: Correlaciones de citoquinas proinflamatorias con fibrinógeno sérico y EUA	82
Tabla 10; Factores de riesgo cardiovascular previos a la inclusión en el estudio en la población estudiada.	92
Tabla 11: Características basales demográficas, clínicas y analíticas de la población estudiada.....	93
Tabla 12: Diferencias significativas entre los pacientes vivos y muertos (análisis univariable).....	95
Tabla 13: Variables analíticas en el grupo de pacientes vivos y muertos.	96
Tabla 14: Análisis de regresión de Cox . Variables predictivas de mortalidad.	103
Tabla 15: Variables predictivas de eventos cardiovasculares (análisis univariable).....	105
Tabla 16: Variables predictivas en modelo multivariable de aparición de eventos cardiovasculares.	106
Tabla 17.- Características clínicas de los pacientes con ERC basalmente.	113
Tabla 18.-Función renal y parámetros lipídicos en ambos grupos de pacientes.	114
Tabla 19 : Parámetros inflamatorios y de fibrinólisis en ambos grupos de pacientes (grupo A: pacientes tratados con atorvastatina, grupo B: sin estatinas).....	115
Tabla 20: Parámetros clínicos y de laboratorio antes y después del tratamiento con 40 mg de olmesartan.	126
Tabla 21: Datos basales de los pacientes randomizados al grupo control y al grupo alopurinol.....	137
Tabla 22: Características clínicas basales en los dos grupos	138
Tabla 23 .-Control presión arterial en ambos grupos	139
Tabla 24.- Efecto del alopurinol en la función renal estimada por MDRD-4 y ácido úrico.	140
Tabla 25.- Efecto del tratamiento con alopurinol en parámetros inflamatorios.	141

Tabla 26: Riesgo de eventos cardiovasculares (regresión de Cox).	145
Tabla 27: Características basales en los dos grupos de pacientes.	156
Tabla 28: Características clínicas basales en los dos grupos	157
Tabla 29: Control de PA a lo largo del seguimiento en ambos grupos.	158
Tabla 30 - Efecto del tratamiento con PF en parámetros inflamatorios.	159
Tabla 31 .- Efecto de pentoxifilina en la función renal estimada por MDRD-4 y albuminuria.	161

INDICE DE FIGURAS

Figura 1: Respuesta de fase aguda inflamatoria	32
Figura 2 : Concentraciones de Proteína C-reactiva en 307 pacientes con insuficiencia renal crónica avanzada prediálisis, sin procesos infecciosos o inflamatorios. Caravaca y cols, Nefrología 2005; 25:645-654.....	41
Figura 3: Tipos de acciones de las citoquinas	45
Figura 4: Acciones de las citoquinas proinflamatorias en la ERC	48
Figura 5: Concentraciones de PCR (expresadas como mediana) en grupo de ERC vs grupo control. Rango intercuartil del grupo control (1-3,2 mg/l), rango intercuartil del grupo ERC(2,6-9,2 mg/l).....	80
Figura 6: IL-6 en grupo ERC vs grupo control (media±DE)	81
Figura 7: IL-1 β en pacientes con ERC vs pacientes del grupo control	82
Figura 8: TNF- α en pacientes del grupo ERC vs grupo contro	83
Figura 9: Causas de Mortalidad.....	94
Figura 10 : Fibrinógeno sérico y supervivencia. Log rank: 14,46, p=0,001. Percentiles: percentil 25 (273-357 mg/dl), percentil 75:358-540 mg/dl y percentil 95: 541-1000 mg/dl.....	97
Figura 11: Supervivencia según niveles de log PCR. Log rank: 8,20, p=0,004	98
Figura 12 : Edad y mortalidad .Log rank: 11,83, p=0,003. Percentiles: percentil 25: 18-65 años, percentil 75: 66-76 años y percentil 95: 77-61 años.	99
Figura 13: Hemoglobina y mortalidad en pacientes con ERC. Log rank: 7,93, p=0,019. Percentiles: percentil 25: 10,2-11,8 g/dl, percentil 75: 11,8-14,3 g/dl, percentil 95: 14,3-16,3 g/dl.	100
Figura 14: Troponina T cardiaca y mortalidad en pacientes con ERC. Log rank: 19,88, p<0,000. Nivel tro: Niveles alto > 0,01 ng/ml, normal < 0,01 ng/ml.	101
Figura 15: Mortalidad y función renal. Log rank: 4,41, p=0,036. 0= CCr \geq 30 ml/min y 1: CCr< 30 ml/min	102
Figura 16: Tipo de eventos cardiovasculares en la población estudiada	104
Figura 17: Etiología de la ERC.....	123
Figura 18: Medicación concomitante que recibían los pacientes	123
Figura 19: Relación entre leptina e insulinemia y circunferencia de la cintura en 52 pacientes con ERC.....	124
Figura 20: Correlación entre adiponectina e insulina y cirucunferencia media de la cintura.	125
Figura 21: Esquema de seguimiento de los pacientes de los dos grupos desde el screening	134
Figura 22: Cambios en el FGe y en las concentraciones de ácido úrico al final del estudio en el grupo control y grupo alopurinol	142
Figura 23: Tipos de eventos cardiovasculares	143
Figura 24: Supervivencia libre de eventos cardiovasculares en el grupo control vs grupo alopurinol.....	144

Figura 25 : Porcentaje de hospitalizaciones en cada uno de los grupos.	145
Figura 26: Esquema de seguimiento de los pacientes incluidos en el estudio	154
Figura 27: Cambios de FGe al final de seguimiento en ambos grupos de pacientes	162

ÍNDICE GENERAL

RESUMEN	27
CAPÍTULO 1: INTRODUCCIÓN	29
1.1.- Inflamación crónica en la enfermedad renal crónica.....	30
1.2.- Mecanismos inflamatorios en la ERC	33
1.2.1.- Disminución del aclaramiento de citoquinas proinflamatorias	34
1.2.2.- Sobrecarga de volumen con endotoxemia	34
1.2.3.- Aumento del estrés oxidativo	35
1.2.4.- Disminución de antioxidantes	35
1.2.5.- Comorbilidad asociada	35
1.2.6.- Alteraciones del metabolismo calcio-fósforo:.....	36
1.2.7.- Otros factores	36
1.3.- Marcadores de inflamación crónica entre los pacientes con ERC	37
1.3.1.- Proteína C reactiva	39
1.3.2.- Velocidad de sedimentación globular	42
1.3.3.- Fibrinógeno sérico	42
1.3.4.- Albúmina	43
1.3.5.- Interleucinas	43
1.3.5.1.- Interleuquina 6 (IL-6)	48
1.3.5.2.- Interleuquina 10 (IL-10)	50
1.3.5.3.- Factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α)	50
1.3.6.- Lipoproteína a (Lp(a))	51
1.3.7.- Moléculas de adhesión	51
1.3.7.1.-Selectinas	52
1.3.7.2.-Integrinas	52
1.3.7.3.- Superfamilia de las inmunoglobulinas	53
1.3.7.4.- Cadherinas	53
1.4.- Inflamación y daño vascular	54
1.5.- Inflamación crónica y pronóstico en pacientes con ERC	55
1.6.- Posibles intervenciones terapéuticas	58
1.6.1.- Estatinas	60
1.6.2.- Bloqueantes del SRAA	63
1.6.3.- Antioxidantes	63
1.6.4.- Hidroclorato de sevelamer	63
1.6.5.- Alopurinol	64
1.6.6.- Heparina	64
1.6.7.- Acetato de Megestrol	64
1.6.8.- Metil-bardoxolona (RTA-402)	65
1.6.9.- Análogos de la vitamina D	65
1.6.10.- Etanercept	65
1.6.11.- Pentoxifilina	66

1.6.12.- Anakinra	66
1.6.13.- Rituximab	67
CAPÍTULO 2: HIPÓTESIS DE TRABAJO Y OBJETIVOS	69
CAPÍTULO 3: EVALUACIÓN DEL ESTADO INFLAMATORIO DE PACIENTES ESTABLES CON ERC NO EN DIÁLISIS.....	75
3.1.- OBJETIVO	77
3.2.- PACIENTES Y MÉTODOS:	77
3.3.- ANÁLISIS ESTADÍSTICO	78
3.4.- RESULTADOS	78
3.5.- DISCUSIÓN	83
3.6.- CONCLUSIONES	86
CAPÍTULO 4: VALOR PREDICTIVO DE MARCADORES	87
4.1.-OBJETIVO:.....	89
4.2.- PACIENTES Y MÉTODOS	89
4.3.- PARÁMETROS DE LABORATORIO	90
4.4.- SEGUIMIENTO	90
4.5.- ANÁLISIS ESTADÍSTICO	90
4.6.- RESULTADOS	91
4.6.1.- Parámetros inflamatorios y mortalidad.....	94
4.6.2.- Parámetros inflamatorios y eventos cardiovasculares no fatales.	103
4.7.- DISCUSIÓN	106
4.8.- CONCLUSIONES	108
CAPÍTULO 5: EFECTO ANTI-INFLAMATORIO DE LAS ESTATINAS	109
5.1.-OBJETIVO.....	111
5.2.- PACIENTES Y MÉTODOS	111
5.3.-ANÁLISIS ESTADÍSTICO.....	112
5.4.- RESULTADOS	112
5.5.- DISCUSIÓN	116
5.6.-CONCLUSIONES	118
CAPITULO 6: EFECTO ANTINFLAMATORIO DE BLOQUEANTES DEL SRAA: OLMESARTAN	119
6.1.- OBJETIVO	121
6.2.- MATERIAL Y MÉTODOS	121
6.3.- RESULTADOS	122
6.4.- DISCUSIÓN	127
6.5.- CONCLUSIONES	129

CAPÍTULO 7: EFECTO DEL ALOPURINOL EN LA INFLAMACIÓN Y PROGRESIÓN DE LA ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA	131
7.1.- OBJETIVOS DEL ESTUDIO:	133
7.2.- DISEÑO DEL ESTUDIO	133
7.3.- SEGUIMIENTO Y VARIABLES ANALÍTICAS	134
7.4.- EFECTOS ADVERSOS	135
7.5.- VARIABLES FINALES EN EL ANÁLISIS	135
7.6.- ANÁLISIS ESTADÍSTICO	136
7.7.- RESULTADOS	136
7.7.1.- Parámetros analíticos, inflamatorios y control de presión arterial	137
7.7.2.- Progresión de la enfermedad renal crónica	141
7.7.3.- Eventos cardiovasculares, hospitalizaciones y muerte	143
7.7.4.- Efectos adversos:	146
7.8.- DISCUSIÓN	146
7.8.1.- Tratamiento con alopurinol e inflamación	146
7.8.2.- Tratamiento con alopurinol y progression de la ERC	147
7.8.3.- Tratamiento con alopurinol y riesgo cardiovascular	148
7.9.- CONCLUSIONES	150
 CAPÍTULO 8: EFECTO ANTIINFLAMATORIO DE LA PENTOXIFILINA EN PACIENTES CON ERC	 151
8.1.- OBJETIVOS	153
8.2.-PACIENTES Y MÉTODOS	153
8.3.- SEGUIMIENTO Y VARIABLES ANALIZADAS	154
8.4.- EFECTOS ADVERSOS	155
8.5.- ANÁLISIS ESTADÍSTICO	155
8.6.- RESULTADOS	156
8.6.1.- Parámetros analíticos, inflamatorios y control de presión arterial	158
8.6.2.- Progresión de la enfermedad renal crónica	160
8.6.3.- Efectos adversos:	160
8.7.- DISCUSIÓN	162
8.7.1.-Pentoxifilina e inflamación	162
8.7.2.-Tratamiento con pentoxifilina y progression de la ER.	163
8.8.- CONCLUSIONES	165
 CAPÍTULO 9: CONCLUSIONES	 167
CAPÍTULO 10: ARTÍCULOS PUBLICADOS EN RELACIÓN CON TESIS	173
CAPÍTULO 11: REFERENCIAS	175

RESUMEN

La ERC se relaciona con un estado de inflamación crónica, incluso en situaciones de estabilidad. Este estado inflamatorio se ha relacionado directamente con la aterosclerosis y con un mayor riesgo cardiovascular. Durante los últimos años se han intentado encontrar marcadores inflamatorios y tratamientos que definan el pronóstico y disminuyan la inflamación de los pacientes con ERC, respectivamente.

Nos planteamos que los pacientes con ERC, incluso en situaciones estables, tienen aumentados algunos marcadores inflamatorios como citoquinas, proteína C reactiva y fibrinógeno sérico. Estos marcadores podrían ser predictores a largo plazo de riesgo cardiovascular y mortalidad. En base a esta hipótesis, algunos tratamientos que se usan frecuentemente en la población con ERC, podrían tener un efecto antiinflamatorio y por lo tanto un efecto beneficioso a largo plazo. Realizamos diferentes estudios para confirmar nuestra hipótesis y las conclusiones obtenidas fueron las siguientes:

- 1) Los pacientes con ERC tienen elevados marcadores inflamatorios: citoquinas como IL-6, IL-1 β y TNF- α ; y PCR respecto a pacientes sin enfermedad renal.
- 2) El aumento de estos marcadores inflamatorios no se correlaciona con el grado de disfunción renal.
- 3) Las citoquinas proinflamatorias se correlacionan estrechamente con otros marcadores inflamatorios más fáciles de medir en la clínica rutinaria como la PCR y el fibrinógeno sérico.
- 4) Los marcadores inflamatorios como PCR y fibrinógeno sérico predicen mortalidad global en pacientes con ERC. Los niveles de PCR además predicen eventos cardiovasculares no fatales
- 5) Algunos tratamientos utilizados en la práctica clínica habitual reducen el estado inflamatorio de los pacientes con ERC: bloqueantes del SRAA como el olmesartan, estatinas, alopurinol y pentoxifilina.
- 6) Las estatinas disminuyen parámetros inflamatorios independientemente

de su acción sobre los lípidos y no afectan parámetros del sistema fibrinolítico

- 7) El olmesartan tiene efectos adicionales sobre el síndrome metabólico y la resistencia a la insulina en pacientes con ERC.
- 8) El tratamiento con alopurinol reduce el riesgo de hospitalización de cualquier causa y eventos cardiovasculares en pacientes con ERC
- 9) El tratamiento con alopurinol y pentoxifilina estabiliza la progresión de la ERC.

INTRODUCCIÓN

1.1- Inflamación crónica en la enfermedad renal crónica

Durante los últimos años la inflamación crónica ha sido reconocida como la responsable de un amplio rango de estados patológicos, como enfermedad cardiovascular, obesidad, diabetes, malnutrición e incluso envejecimiento¹. La enfermedad renal crónica (ERC) se caracteriza por un estado de inflamación crónica que parece estar relacionado con el estrés oxidativo, disfunción endotelial y calcificación vascular². La inflamación crónica es común entre los individuos con ERC moderada (estadios DOQI 3 y 4), y, sobre todo en pacientes con ERC avanzada (estadio DOQI 5). Las razones por las que la ERC se asocia con un riesgo aumentado de inflamación crónica son complejas. Esto es debido a múltiples factores subyacentes, incluidos el medio urémico, aumento de citoquinas proinflamatorias circulantes, aumento de estrés oxidativo, pérdida energética proteico-calórica, mayor incidencia de infecciones crónicas....etc.

La respuesta de fase aguda se define como la actividad fisiopatológica que acompaña a la inflamación. Aquellas proteínas cuyas concentraciones plasmáticas cambian al menos un 25% durante los estados inflamatorios se conocen como proteínas de fase aguda. Existen muchas y el cambio en sus concentraciones puede implicar bien un incremento (proteína C reactiva, amiloide sérico tipo A, fibrinógeno, haptoglobina, ferritina) o un descenso (albúmina, transferrina). Muchas de estas proteínas se sintetizan en el hígado en respuesta a una infección, daño tisular, crecimiento neoplásico o desórdenes inmunológicos. Su función es ayudar a la defensa del huésped frente a estos daños, y junto a una serie de cambios neuroendocrinos (fiebre, anorexia, disminución de tiroxina, aumento de cortisol, etc), hematopoyéticos (anemia, leucocitosis, etc) y metabólicos (pérdida de masa muscular, aumento de la lipólisis, etc) dan lugar a la respuesta de fase aguda.

La respuesta de fase aguda se estimula en los hepatocitos y está mediada por la liberación de citoquinas (entre ellas la Interleuquina 1 y 6) producidas por monocitos y macrófagos en el lugar donde se sitúa el foco inflamatorio o infeccioso (Figura 1)

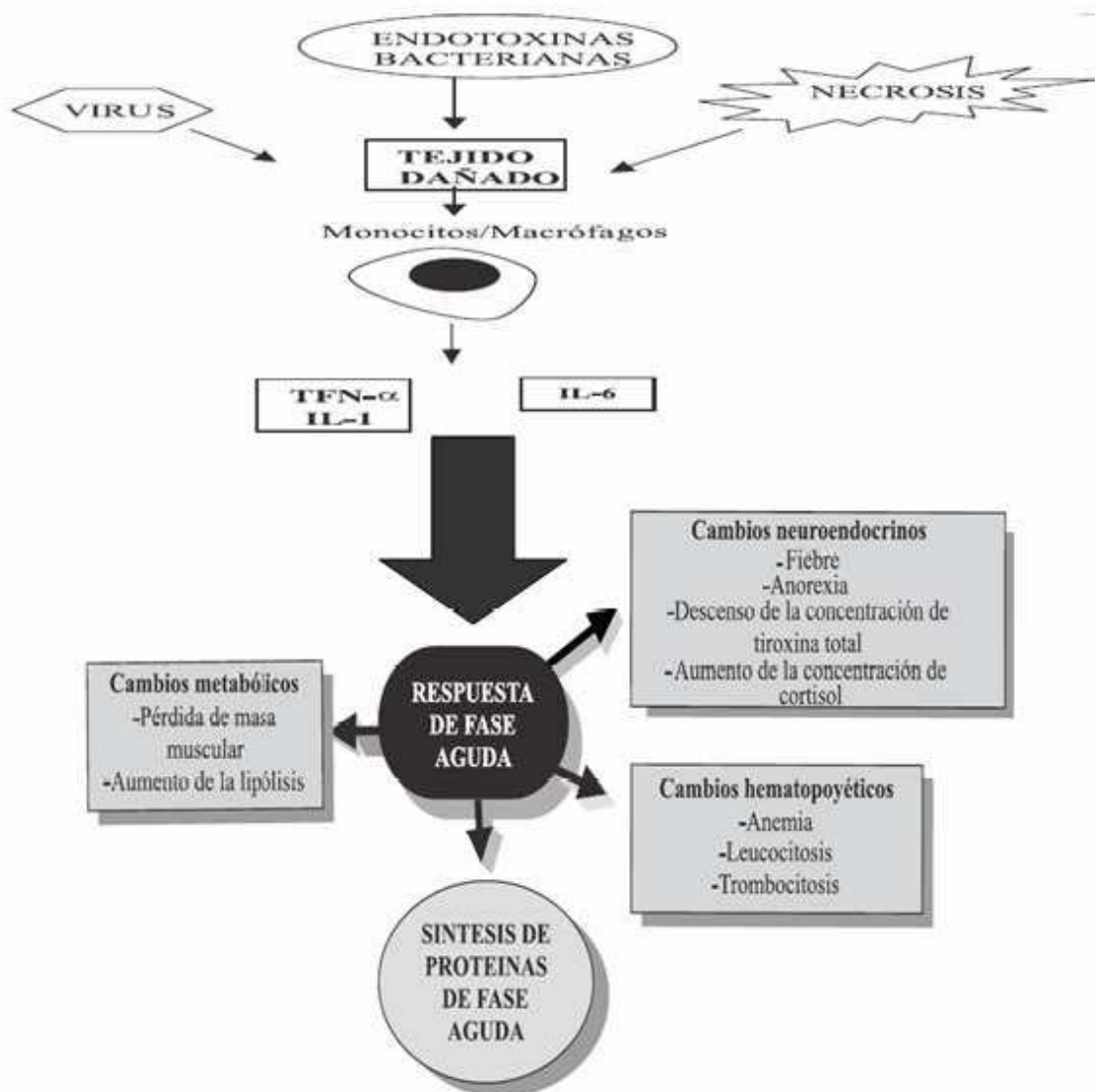


Figura 1: Respuesta de fase aguda inflamatoria

La medición de las proteínas reactantes de fase aguda es frecuentemente utilizada para definir la presencia y el grado de inflamación en un paciente determinado. A pesar de denominarse reactantes de fase aguda, la respuesta de fase "aguda" puede persistir durante meses o años y convertirse en crónica. En esos estados de inflamación crónica, proteínas de fase aguda positivas incluida la PCR (valor normal <1 mg/l) pueden estar levemente aunque

persistentemente aumentadas y pueden predisponer a un aumento de enfermedad aterosclerótica.

Quizá una de las cuestiones más interesantes en la investigación sobre la relación ERC e inflamación es la posibilidad de que la uremia crónica se comporte como un estado proinflamatorio. Mientras que un 15-20% de los monocitos circulantes de sujetos sanos son capaces de producir citoquinas, hasta el 50% de los monocitos de pacientes sometidos a hemodiálisis producen estas sustancias pro-inflamatorias³. Así, la producción de citoquinas ante determinados estímulos podría incrementarse notablemente en la uremia crónica. Por otro lado, el ambiente urémico y la exposición a membranas de diálisis aumenta la apoptosis de los monocitos, e induce en estas células cambios propios del envejecimiento^{4,5}.

1.2.- Mecanismos inflamatorios en la ERC

Un aumento generalizado en la respuesta inflamatoria en los pacientes con disminución de la función renal puede producirse a través de los siguientes mecanismos:

- 1.2.1.-Disminución del aclaramiento de las citoquinas proinflamatorias y alteración del sistema inmune
- 1.2.2.- Sobrecarga de volumen con endotoxemia
- 1.2.3.- Aumento del estrés oxidativo
- 1.2.4.- Disminución de los antioxidantes
- 1.2.5.- Aumento de la presencia de comorbilidad
- 1.2.6.- Alteraciones en el metabolismo calcio-fósforo
- 1.2.7.- Otros factores: obesidad, resistencia a la insulina y factores genéticos

1.2.1.- Disminución del aclaramiento de citoquinas proinflamatorias

El deterioro de la función renal puede implicar una disminución en el aclaramiento de factores que intervienen en la inflamación, como citoquinas proinflamatorias. Así se ha visto que en pacientes con ERC la vida media sérica de interleuquinas (IL) como la IL-6, la IL-1 y el factor de necrosis tumoral alfa (TNF α) es más elevada^{6,7}. La reducción del filtrado glomerular podría incrementar los marcadores inflamatorios al reducir su aclaramiento^{8,9}. La función renal residual se relaciona negativamente con la prevalencia de inflamación^{10,11}. Sin embargo, cuando este parámetro se ajusta a otros factores, como el grado de severidad de la hipertensión arterial, o el grado de sobrehidratación, pierde importancia como determinante¹², por lo que no existen datos concluyentes que indiquen que el aumento de algunos parámetros inflamatorios en la ERC sea únicamente debido a una disminución del aclaramiento renal. Además existen estudios en los que la relación directa entre algunos marcadores inflamatorios como la IL-6 y el filtrado glomerular es débil.

Entre los pacientes incluidos en el estudio MDRD (Modification of Diet in Renal Disease Study), no hubo diferencias entre los niveles de PCR ajustados para la edad comparados con el estudio NHANES (1999 a 2000) (Nutrition Examination Survey) que incluye pacientes de la población general¹³. Sin embargo, Eustace y cols si encontraron una asociación entre el riesgo de tener aumentada la PCR con la disminución del filtrado glomerular estimado en el NHANES III¹⁴. Entonces, la ERC es probablemente asociada con factores de riesgo que favorecen la presencia de inflamación más que ser una causa directa de inflamación.

1.2.2.- Sobrecarga de volumen con endotoxemia

La sobrecarga de líquidos en pacientes con ERC puede resultar en una alteración de la permeabilidad del tracto gastrointestinal, lo que conduce a la acumulación de endotoxinas como lipopolisacáridos y bacterias. A su vez,

estos procesos pueden estimular a los monocitos, produciendo una mayor síntesis de citoquinas proinflamatorias^{15, 16, 17}.

1.2.3.- Aumento del estrés oxidativo

El aumento del estrés oxidativo y carbonilo conduce a una mayor producción de citoquinas entre los pacientes con ERC^{18, 19}. El aumento de producción de radicales libres o las concentraciones bajas de antioxidantes podrían condicionar la disfunción endotelial, la inflamación y la aterogénesis en este grupo poblacional^{14,20,21}.

1.2.4.- Disminución de antioxidantes

La ingesta oral o la tasa de algunos antioxidantes es inferior a la normal en los pacientes con ERC²². Una respuesta de fase aguda también está asociada con disminución de varios antioxidantes, tales como las concentraciones séricas de vitamina C²³. Los niveles séricos bajos de vitamina C son a su vez asociados con mayor morbilidad cardiovascular y mortalidad²⁴.

1.2.5.- Comorbilidad asociada

La frecuente aparición de enfermedades concomitantes en enfermos renales estimula el catabolismo y facilita el desarrollo de la inflamación²⁵, como es el caso de la enfermedad periodontal²⁶. Además, se ha descrito un aumento de la susceptibilidad a las infecciones en pacientes de diálisis que puede ser en parte debido a la uremia, edad y condiciones concomitantes²⁷.

Una historia previa de enfermedad aterosclerótica, la hipertrofia miocárdica, la insuficiencia cardíaca, y las calcificaciones vasculares son procesos comórbidos frecuentes en la ERC, que al mismo tiempo se relacionan con una elevación de la PCR^{28,29,30,31,32,33}. La edad por sí misma no parece ser un determinante de inflamación, sino más bien una variable que incrementa la probabilidad de padecer procesos comórbidos relacionados más directamente con el desarrollo de inflamación.

1.2.6.- Alteraciones del metabolismo calcio-fósforo:

Las alteraciones del metabolismo calcio-fósforo aumentan el riesgo de calcificaciones vasculares que pueden actuar como un nido de respuesta inflamatoria local³⁴.

1.2.7.- Otros factores

Las enfermedades autoinmunes sistémicas, la existencia de infecciones persistentes no reconocidas y la aterosclerosis asociada son factores que subyacen al estado inflamatorio crónico de los pacientes con ERC^{35,36,37}.

Otros factores, bien conocidos como determinantes de la inflamación en la población no urémica, como son la obesidad y la resistencia a la insulina, han sido poco estudiados en la población urémica. El adipocito es una fuente importante de IL-6³⁸. Se calcula que un tercio de las concentraciones de IL-6 circulante tienen su origen en el adipocito. El índice de masa corporal (IMC) se relaciona con la PCR en la población no urémica³⁹. Y además, en algunos estudios en pacientes con ERC se ha observado una relación entre IMC y PCR⁴⁰. La obesidad de distribución central parece incrementar aun más los a PCR, debido a que la grasa intra-abdominal es capaz de generar tres veces más IL-6 que la grasa subcutánea, y que el drenaje venoso de esta grasa fluye directamente hacia el hígado⁴¹. Se ha demostrado que el adipocito es capaz de expresar ARNm de la PCR⁴².

Por otro lado, la resistencia a la insulina es otro estado que favorece el desarrollo de inflamación⁴³. Debido a la estrecha relación entre obesidad y resistencia a la insulina, existen dudas sobre el papel que podrían jugar cada uno de estos factores por separado⁴⁴. La resistencia a la insulina es muy frecuente en los pacientes con ERC⁴⁵.

Los factores genéticos podrían influir también en el grado de la inflamación. Determinantes genéticos de la síntesis y secreción de citoquinas como la IL-10,

o la adiponectina podrían explicar variaciones en la respuesta inflamatoria ante determinados estímulos, o en la obesidad en pacientes con ERC⁴⁶.

1.3.- Marcadores generales de inflamación crónica entre los pacientes con ERC

El diagnóstico bioquímico de inflamación se establece mediante la comprobación de una elevación de los mediadores inflamatorios (interleuquinas: IL-6, IL-1, TNF- α), o de determinadas proteínas denominadas "reactantes de fase aguda". El incremento plasmático de estas últimas proteínas de síntesis hepática, es el resultado de una inducción enzimática causada en la mayoría de los casos por los mediadores inflamatorios, principalmente por la IL-6⁴⁷. Al mismo tiempo, estos mediadores inflamatorios también son capaces de inhibir la síntesis hepática de la albúmina, transtirenina (prealbúmina), y transferrina, proteínas que pueden ser consideradas como "reactantes de fase aguda" de signo negativo^{48, 49}.

Como la inflamación es altamente prevalente entre pacientes con ERC, pero no siempre está presente, es importante identificar los factores de riesgo. En primer lugar hay que distinguir dentro de la ERC dos grupos importantes de pacientes: los que están en terapia sustitutiva renal y los que no lo están. En algunos estudios, los niveles séricos de IL-6, IL-1 y TNF- α estaban muy elevados, y no se encontraron diferencias entre pacientes en diálisis y pacientes que no habían recibido todavía diálisis⁵⁰, sugiriendo que el riesgo que aporta la terapia sustitutiva renal no contribuye sustancialmente a la inflamación. Soportando esta hipótesis, han sido propuestos varios factores como promotores de la inflamación en la ERC: el estrés oxidativo^{51, 52, 53, 54}, y la acumulación de proteínas modificadas polisintéticamente^{55, 56}, como los productos finales avanzados de la glicosilación y productos del estrés carbonilo⁵⁷, resultantes de un aclaramiento disminuido. Pero, otros grupos han encontrado que la inflamación está aumentada en los pacientes que han iniciado diálisis respecto a los que se encuentran en estadios previos, sugiriendo que probablemente el procedimiento dialítico per sé junto con otros

factores como el acceso vascular contribuyan en parte a ese aumento de inflamación^{58,59,60},

Sin embargo, aunque la pérdida de función renal per sé puede conducir a estrés oxidativo y a su vez promover inflamación, la correlación entre PCR e IL-6 y el FG estimado no es muy significativa⁶¹, y la iniciación de la diálisis no reduce la inflamación⁶², sugiriendo que existe una causa de inflamación diferente que la retención de toxinas urémicas.

Actualmente no existe consenso sobre qué marcadores se deben medir para valorar el grado de inflamación crónica entre pacientes con ERC y tampoco sobre qué concentración de éstos marcadores diferencia entre pacientes inflamados y no inflamados. El biomarcador que es más fácilmente medible en la práctica clínica para detectar la presencia de inflamación, es la PCR que forma parte del sistema de inmunidad innata. En estudios epidemiológicos de pacientes sin ERC, el tercil superior de valores de PCR se corresponde con concentraciones mayores de 3 mg/l y se ha visto que por encima de estos niveles, existe un mayor riesgo de mortalidad cardiovascular⁶³. En contraste, la mediana de PCR en pacientes en hemodiálisis es aproximadamente 8 mg/l⁶⁴, tasas muy superiores a las detectadas en población general. Además se ha visto que los valores de PCR en un paciente en diálisis varían ampliamente a lo largo del tiempo⁶⁵, lo que hace aún más difícil poner puntos de corte para distinguir entre pacientes inflamados y no inflamados. Los estudios realizados entre pacientes con ERC no en diálisis, son aún más escasos y no existe consenso en establecer un determinado punto de corte para detectar inflamación entre este grupo poblacional.

En la actualidad se utilizan diferentes marcadores inflamatorios validados en población general para valorar el estado inflamatorio de los pacientes. Estos incluyen las siguientes proteínas:

- aumento de reactantes de fase aguda como PCR, ferritina, velocidad de sedimentación globular o fibrinógeno

- reactantes de fase aguda negativa, que disminuyen durante el proceso inflamatorio agudo como la albúmina o transferrina. Sin embargo, muchos de estos reactantes de fase aguda negativa son utilizados también, como marcadores nutricionales, ya que sus tasas descienden cuando existe desnutrición.
- En situaciones de inflamación crónica se elevan además de reactantes de fase aguda, el amiloide sérico A, algunas citoquinas inflamatorias, marcadores de disfunción endotelial y lipoproteína A.

1.3.1.- Proteína C reactiva

La PCR es con diferencia el marcador inflamatorio más utilizado en la práctica clínica, y su importancia no sólo radica en su fiabilidad, sino que junto con algunos otros reactantes de fase (proteína SAA, fosfolipasa A2), han demostrado ser partes activas del mecanismo patogénico de la aterosclerosis.

La PCR es una proteína de la familia de las pentraxinas⁶⁶. Varios estudios han demostrado que la PCR podría participar de forma directa o indirecta en el daño vascular (tabla 1). Estos hallazgos dan un vuelco importante a la relación entre inflamación y enfermedad cardiovascular, y ofrecen una explicación al origen del deterioro vascular asociado a las enfermedades infecciosas e inflamatorias crónicas.

Numerosos estudios han demostrado elevaciones significativas de PCR en pacientes con ERC. La prevalencia de una PCR elevada oscila entre el 25% de los pacientes con ER moderada⁶⁷, hasta el 35-50% en pacientes con ER avanzada o en diálisis^{68,69,70,71,72,73,74,75,76,77}.

CAPÍTULO 1: INTRODUCCIÓN

Tabla 1 : Mecanismos proaterogénicos de la Proteína C reactiva

MECANISMOS PRO-ATEROGENICOS DE LA PROTEÍNA C-REACTIVA	
<input type="checkbox"/>	Unión a LDL y VLDL en suero ⁷⁸
<input type="checkbox"/>	Unión a LDL-oxidada y parcialmente degradada ⁷⁹
<input type="checkbox"/>	Activación del Complemento ⁸⁰
<input type="checkbox"/>	Estímulo formación células "espumosas" ⁸¹
<input type="checkbox"/>	Estímulo secreción factores tisulares por monocitos circulantes, efectos procoagulantes ⁸²
<input type="checkbox"/>	Disminución secreción Óxido Nítrico ⁸³
<input type="checkbox"/>	Estímulo secreción Endotelina-1 ⁸⁴
<input type="checkbox"/>	Regulación al alza moléculas de adhesión y MCP-1 ⁸⁵
<input type="checkbox"/>	Facilita apoptosis célula endotelial e inhibe angiogénesis ⁸³
<input type="checkbox"/>	Regulación al alza de receptores AT-1 ⁸⁶

El límite superior (punto de corte) de PCR que define el diagnóstico de inflamación, como hemos dicho previamente, es bastante arbitrario. En la población general, una PCR > 3 mg/L se considera un marcador de alto riesgo de desarrollo de eventos cardiovasculares⁸⁷. Esta cifra es aproximadamente el tercil superior de la frecuencia de distribución de PCR en la población sana. Estas concentraciones de PCR han demostrado ser relevantes en la patogenia de la aterosclerosis. Las concentraciones de PCR que predicen un peor pronóstico en pacientes con ERC oscilan ampliamente entre 3 y 15 mg/L⁴⁷. Estas diferencias son debidas en parte a la utilización o no de determinaciones de PCR de alta sensibilidad. Es de prever que la utilización más generalizada de PCR de alta sensibilidad en futuros estudios nos permita conocer mejor cuáles son las cifras de PCR que tienen un significado pronóstico negativo en la evolución de los pacientes con ERC. La alta prevalencia de PCR elevada en los pacientes con ERC, ha llevado a una idea generalizada de una relación

CAPÍTULO 1: INTRODUCCIÓN

causa-efecto entre la uremia e inflamación. Sin embargo, hasta el momento no hay datos que prueben que esta relación sea causal. La PCR no parece ser un factor causal en la relación entre daño vascular e inflamación. Así, pacientes de la población general con niveles de PCR aumentados, como consecuencia de polimorfismos genéticos no tienen un aumento precoz de riesgo cardiovascular⁸⁸. Por el contrario, los polimorfismos genéticos de citoquinas se asocian con mayor riesgo vascular⁸⁹. Por lo tanto la PCR es más probable que únicamente sea un marcador de un proceso inflamatorio. La frecuencia de distribución de las concentraciones de PCR entre la población con ERC es muy sesgada como se muestra en la Figura 2.

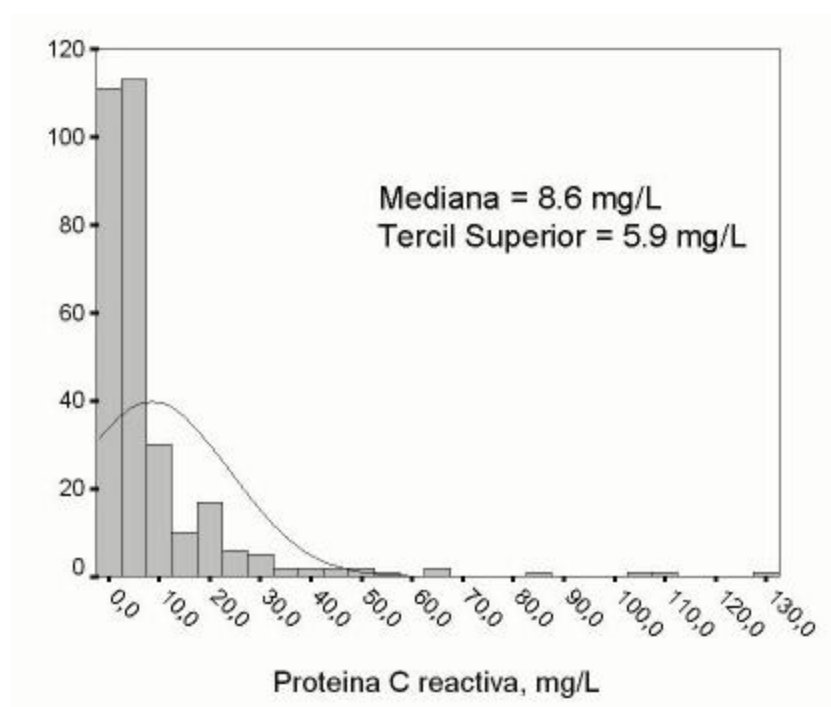


Figura 2 : Concentraciones de Proteína C-reactiva en 307 pacientes con insuficiencia renal crónica avanzada prediálisis, sin procesos infecciosos o inflamatorios. Caravaca y cols, Nefrología 2005; 25:645-654

Este dato sugiere que factores diferentes a la propia uremia, común en todos estos pacientes, podrían estar relacionados con el desarrollo de los signos de inflamación. Además en pacientes en HD existe una gran variabilidad intraindividual e interindividual en la medición de PCR que tiene que ver con la comorbilidad y con los eventos clínicos intercurrentes. Pero a pesar de la gran variabilidad, la PCR sigue siendo un importante predictor de mortalidad, siendo más eficaz las mediciones múltiples que una sólo medida⁹⁰.

1.3.2.- Velocidad de sedimentación globular

La velocidad de sedimentación globular es una herramienta útil, sencilla, barata y ampliamente utilizada en la mayoría de las unidades clínicas, para evaluar inflamación en la población general. En algunos estudios, la velocidad de sedimentación globular como marcador inflamatorio, ha sido predictiva de insuficiencia cardíaca⁹¹. Sin embargo en la mayoría de los estudios realizados en población con ERC, tanto en diálisis como en estadíos previos, la VSG pierde valor como marcador predictivo inflamatorio, cuando se analiza con otros marcadores de mayor potencia como la PCR o las citoquinas proinflamatorias⁹².

1.3.3.- Fibrinógeno sérico

El fibrinógeno sérico es una proteína reactante de fase aguda que se correlaciona con PCR. El fibrinógeno ha demostrado en sujetos de población general ser un factor de riesgo cardiovascular⁹³.

1.3.4.- Albúmina

Las concentraciones de albúmina disminuyen en diálisis primariamente como consecuencia de la inflamación, debido a la disminución de su síntesis asociado a una alteración de la regulación del catabolismo de la misma⁹⁴. La relación entre hipoalbuminemia e ingesta proteica en diálisis es evidente. Sin embargo la administración de suplementos proteicos en ocasiones, no aumenta la albúmina sérica, este hecho se basa en que la relación existente entre hipoalbuminemia y diálisis es una consecuencia de la inflamación que impide a estos pacientes reducir la tasa de catabolismo fraccional de albúmina, cuando la ingesta es inadecuada⁹⁵. En varios estudios se ha encontrado una asociación entre albumina y mortalidad cardiovascular. Beddhu y cols mostraron una asociación entre albumina y enfermedad cardiovascular en pacientes en hemodiálisis⁹⁶. Owen y cols⁹⁷ y Kalantar-Zadeh demostraron que la hipoalbuminemia es un potente predictor de mortalidad en pacientes en diálisis⁹⁸. Muchos estudios recientes muestran que mediciones seriadas de albúmina pueden predecir inflamación crónica y eventos clínicos^{99,100,101}. Mirando los resultados de todos estos trabajos, está claro que la hipoalbuminemia se asocia con enfermedad cardiovascular en pacientes en diálisis. Stenvinkel y cols, fueron los primeros en demostrar que pacientes en prediálisis con aterosclerosis carotídea tenían hipoalbuminemia¹⁰². Luego han aparecido más estudios en pacientes con ERC no en diálisis que demuestran que la albúmina junto con la PCR son predictores de morbilidad y mortalidad en pacientes con ERC estadíos 3-5¹⁰³. Rachit y cols demostraron en 376 pacientes con ERC estadíos 2-4, que la hipoalbuminemia se asociaba con mayor riesgo cardiovascular independientemente de otros factores de riesgo cardiovascular tradicionales¹⁰⁴.

1.3.5.- Interleuquinas

En el sistema inmune, un número complejo de citoquinas (Tabla 2) y otras moléculas actúan de forma paracrina, autocrina o endocrina para controlar la activación y proliferación de células inmunes (Figura 3).

Tabla 2: Nomenclatura de las citoquinas

Interleucinas	IL	IL-1, IL-2, etc.
Interferones	IFN	IFN α , IFN β , IFN γ
Factores de necrosis tumoral	TNF	TNF α , TNF β
Factores de crecimiento	GF	EGF, HGF
Factores estimuladores de colonias	CSF	M-CSF, G-CSF, GM-CSF
Quimiocinas	RANTES	MCP-1, MIP-1 α

Como el riñón, es el principal sitio de eliminación de estas citoquinas, existe una disregulación en el equilibrio entre citoquinas inflamatorias y antiinflamatorias en pacientes con ERC¹⁰⁵. Además la diálisis estimula la producción de citoquinas¹⁰⁶. Esta alteración del sistema inmune en la uremia conduce a un estado de inflamación persistente¹⁰⁷, que es altamente prevalente entre pacientes con ERC y que se relaciona con estados de malnutrición y de enfermedad vascular aterosclerótica¹⁰⁸

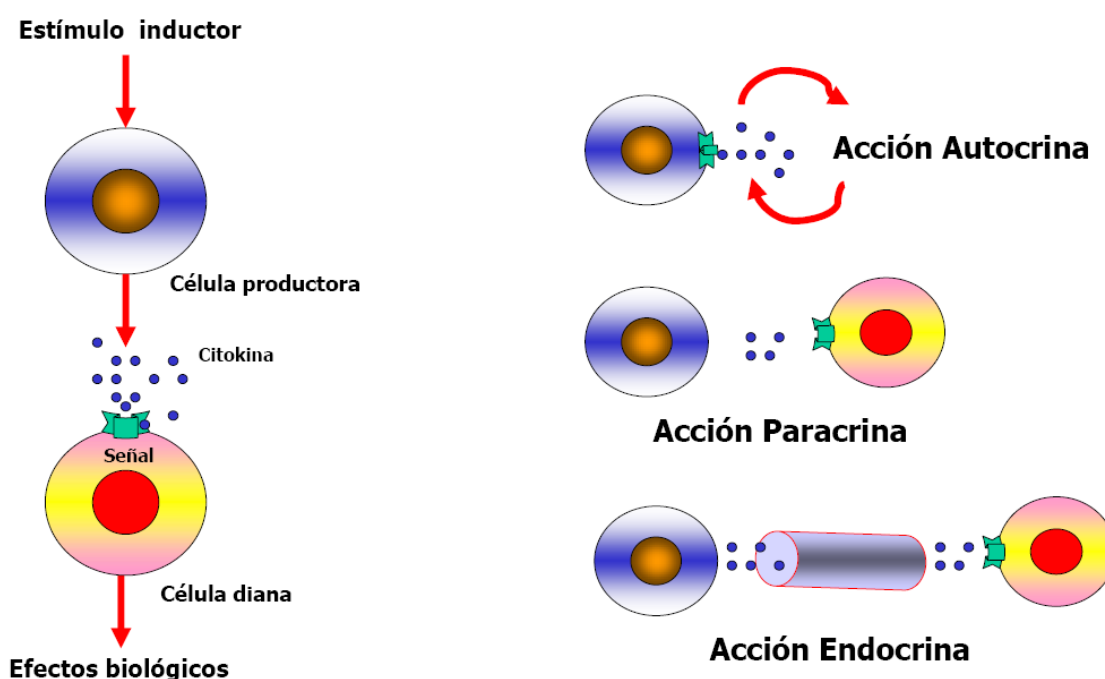


Figura 3: Tipos de acciones de las citoquinas

Cuando nos referimos al papel de las citoquinas en la uremia, es importante distinguir entre inflamación local y sistémica. Las citoquinas son proteínas solubles con bajo peso molecular, que se producen en respuesta a un antígeno y otras señales y funcionan como mensajeros químicos reguladores de varios aspectos de la inmunidad innata y humoral. Aunque numerosas células pueden expresar citoquinas, uno de los sistemas principales son los linfocitos T helper (CD4 o Th) que regulan la expresión de citoquinas en una gran cantidad de tejidos. Según el perfil de citoquinas que secretan, los Th se clasifican en Th1 y Th2. Los Th1 están implicados en la inmunidad celular innata y producen varias citoquinas proinflamatorias, principalmente $\text{TNF-}\alpha$, IL-12 e $\text{INF-}\gamma$. Aunque los Th2 están implicados en la inmunidad humoral y producen citoquinas como IL-4 e IL-5, también producen IL-6 y por lo tanto tienen un papel en la respuesta inflamatoria sistémica. Finalmente existe una célula T reguladora (CD4+/CD25+) que produce IL-10 y es capaz de regular a la baja la estimulación de Th1 y Th2.

CAPÍTULO 1: INTRODUCCIÓN

Las citoquinas Th1 estimulan la síntesis de óxido nítrico y otros mediadores inflamatorios, la actividad de los linfocitos T citotóxicos, las células natural Killer y los macrófagos activados, ejerciendo una acción proinflamatoria. Por otro lado, las citoquinas Th2 inhiben la activación de los macrófagos, la proliferación de células T y la producción de citoquinas proinflamatorias, estando implicadas en mecanismos antiinflamatorios. Las respuestas Th1 y Th2 son mutuamente inhibidas, de tal forma que IL-12 e INF- γ inhiben la respuesta Th2, mientras que IL-10 e IL-4 inhiben la Th1. De esta forma, el balance entre citoquinas pro y antiinflamatorias, más que la cantidad absoluta de cada una de ellas, puede ser más relevante en la progresión de la placa aterosclerótica.

Para entender el estado de disregulación de las citoquinas en la ERC, deberíamos hacer una serie de consideraciones en relación a su determinación. En primer lugar, la mayoría de los estudios publicados hacen determinaciones de algunas citoquinas en plasma, pero las citoquinas están contrabalanceadas con otras citoquinas con efectos opuestos. En segundo lugar, las citoquinas raramente actúan solas porque estimulan una serie de células que a su vez estimulan la producción de otras citoquinas. La elevación de una citoquina inmediatamente conduce al aumento o reducción de otra por un mecanismo de regulación. Como muchos de estos efectos de las citoquinas son locales y no sistémicos, estos efectos paracrinos son difíciles de detectar. En tercer lugar, las citoquinas pro y antiinflamatorias se unen a transportadores específicos como alfa-2-macroglobulinas, y estas proteínas transportadoras pueden servir como reservorios extracelulares de citoquinas y proteger la degradación de las mismas. Por lo tanto los inmunoensayos que se utilizan para la medición de citoquinas no distinguen entre proteínas activas y aquellas que están bloqueadas por sus inhibidores específicos¹⁰⁹.

CAPÍTULO 1: INTRODUCCIÓN

Tabla 3: Tipos de citoquinas proinflamatorias

Citoquinas proinflamatorias	Acción
Interleuquina 1 (IL-1)	Aumento del flujo sanguíneo local, fiebre , producción de otros mediadores solubles, aumento expresión de moléculas de adhesión
Factor de necrosis tumoral α (TNF- α)	Aumento expresión de moléculas de adhesión, expresión de otros mediadores solubles (quemoquinas, IL-1), fiebre, alteraciones metabólicas de caquexia, shock séptico
Interleuquina-6 (IL-6)	Promueve diferenciación de monocitos, aumenta número de plaquetas circulantes y proteínas de reactantes de fase aguda.
Interleuquina-4 (IL-4)	Relacionada con la inflamación alérgica Propiedades antiinflamatorias
Interleuquina-8 (IL-8)	Quimiotáctico de neutrófilos
Interferon- γ	Función en inmunidad celular contra microbios intracelulares
Interleuquina-12 (IL-12)	Estimula la inmunidad celular citotóxica

Hay numerosos estudios en la literatura sobre las alteraciones de la citoquinas en pacientes con ERC con y sin diálisis. Todos ellos, informan de elevaciones aunque bastante variables de IL-6 y TNF- α . Sin embargo, como hemos señalado previamente, con frecuencia los estudios no tienen en cuenta un aspecto fundamental, que la mayoría de las citoquinas son contrabalanceadas con citoquinas de efectos contrarios. Una citoquina inmediatamente produce una regulación a la alza o a la baja de otras muchas. Además, muchas citoquinas tienen efectos paracrinós locales que son muy difíciles de detectar

(Figura 4). Por lo tanto, debemos ser cautos en la interpretación de la elevación de citoquinas medidas en plasma.

Se cree que la uremia per sé asocia a un balance alterado en la producción de Th aunque los resultados de los estudios son discordantes, algunos apoyan una predominancia de Th1¹¹⁰ y otros de Th2¹¹¹. Son necesarios más estudios para determinar si la alteración en el balance Th puede predisponer al aumento de carga cardiovascular en pacientes con ERC. El desbalance de citoquinas en los pacientes con ERC puede originar múltiples alteraciones: aumento de la resistencia a la eritropoyetina, aumento de resistencia a la insulina, aumento en la síntesis de adipocitoquina, disfunción endotelial, alteraciones del remodelado óseo.....etc (Figura 4)

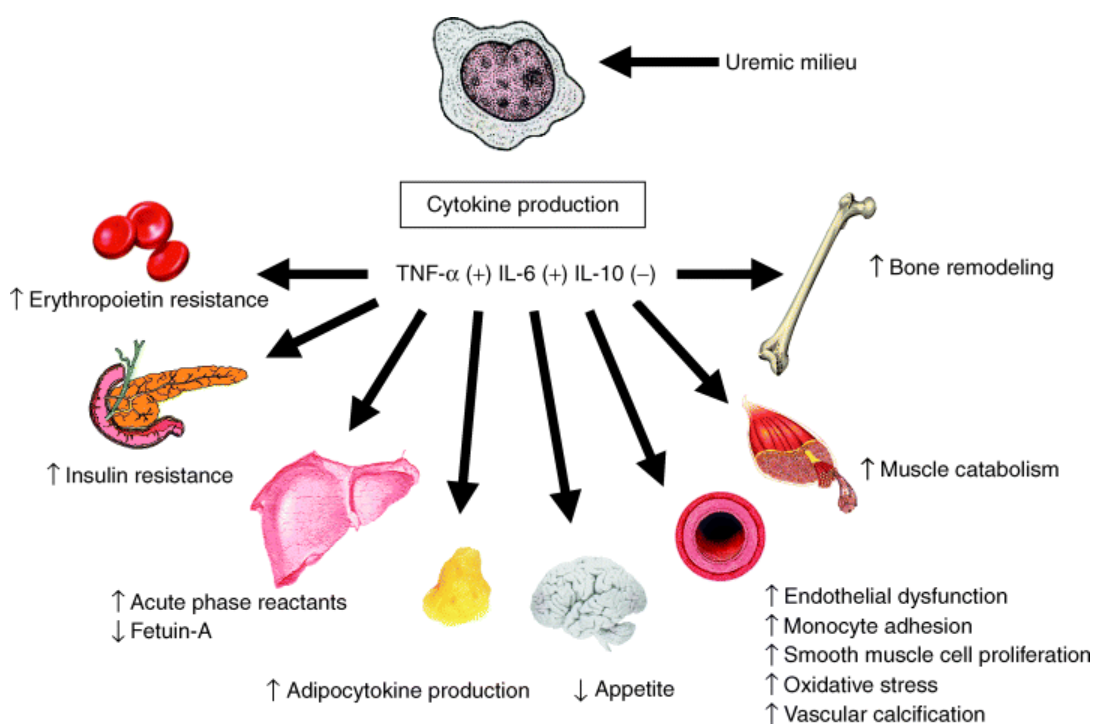


Figura 4: Acciones de las citoquinas proinflamatorias en la ERC Adaptada de Stenvinkel y cols. Kidney Int 2005¹¹²

1.3.5.1.- Interleuquina 6 (IL-6)

Entre las citoquinas, la IL-6 es la más estudiada entre pacientes con ERC y parece que es la citoquina proinflamatoria que juega un papel principal en la

CAPÍTULO 1: INTRODUCCIÓN

fisiopatología de la desnutrición energética-calórica y la aterosclerosis de los pacientes¹¹³. La IL-6 (22 a 27 KD) es producida por diferentes células del sistema inmunitario, incluyendo monocitos, células mesoteliales, fibroblastos, adipocitos y linfocitos, normalmente en respuesta a un estímulo fisiológico como TNF α e IL-1 β , endotoxinas bacterianas, ejercicio físico y estrés oxidativo. Mientras que la mayoría de las citoquinas funcionan de una manera autocrina/paracrina, los principales efectos de la IL-6 son debidos a su presencia en la circulación y tienen lugar lejos del lugar de producción de la misma. La IL-6 se detecta a partir de 1 pg/ml, que es el valor normal en los sujetos sanos y en los pacientes con ERC está elevada en la mayoría de los casos¹¹³. El aumento de IL-6 en pacientes con ERC puede ser debida a múltiples factores (Tabla 4)

Tabla 4: Factores asociados con aumento de IL-6 y TNF- α

FACTORES ASOCIADOS CON AUMENTO DE IL-6 Y TNF- α EN PACIENTES CON ERC.

- | |
|---|
| <input type="checkbox"/> Factores genéticos |
| <input type="checkbox"/> Edad avanzada |
| <input type="checkbox"/> Disminución de la función renal y comorbilidad |
| <input type="checkbox"/> Sobrecarga de volumen. Insuficiencia cardiaca crónica |
| <input type="checkbox"/> Infecciones persistentes: de catéteres, peridontitis, <i>Clamydia pneumoniae</i> |
| <input type="checkbox"/> Estrés oxidativo |
| <input type="checkbox"/> Aumento de la grasa visceral |
| <input type="checkbox"/> Factores relacionados con la diálisis: bioincompatibilidad, agua no ultrapura y retrofiltración. |

1.3.5.2.- Interleuquina 10 (IL-10)

La IL-10 (18 KD) está secretada por monocitos y linfocitos y se reconoce como la interleuquina antiinflamatoria más importante. La secreción de IL-10 está retrasada y siempre sigue a una liberación de factores proinflamatorios con un periodo de latencia de unas pocas horas. La IL-10 puede actuar de una forma auto-paracrina en la respuesta inflamatoria local o de una forma hormonal en la respuesta inflamatoria sistémica. En pacientes con ERC la producción más importante se produce en macrófagos y monocitos. Los estímulos más frecuentes son las endotoxinas y fragmentos de complemento activados que median las reacciones de bioincompatibilidad durante el proceso de depuración extrarrenal. Como la IL-10 se aclara principalmente por el riñón, por filtración glomerular y metabolismo tubular, su vida media en plasma está aumentada en pacientes con ERC y sus niveles aumentan¹¹⁴. La IL-10 disminuye la liberación de citoquinas proinflamatorias como IL-1, IL-6 y TNF- α . Los pacientes con ERC con tasas más elevadas de IL-10 son los que tienen mejor balance del sistema inmune. La IL-10 es una citoquina potencialmente protectora en la aterosclerosis, esta hipótesis se basa en el hecho de que el desarrollo de la placa se inicia con procesos inflamatorios de la pared vascular¹¹⁵. Sin embargo los estudios clínicos sobre el papel anti-ateroesclerótico de la IL-10 son controversicos.

1.3.5.3.- Factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α)

TNF- α es una citoquina proinflamatoria (17 KD) originalmente asociada con la necrosis tumoral que tiene un papel pivote en la regulación de citoquinas pro y antiinflamatorias. TNF- α tiene acciones en el metabolismo lipídico, coagulación, resistencia a la insulina y disfunción endotelial. Mientras que la IL-6 se correlaciona intensamente con PCR y otros marcadores inflamatorios, la asociación entre TNF- α y PCR es bastante débil. En uremia, las concentraciones de TNF- α aumentan igualmente debido a deterioro de la función renal. Así se han demostrado correlaciones entre TNF- α y receptores solubles y diferentes grados de función renal¹¹⁶. Al igual que la IL-6, los niveles de TNF- α pueden aumentar por diferentes factores en la ERC (Tabla 4).

1.3.6.- Lipoproteína a (Lp(a))

La Lp(a) es una lipoproteína cuya estructura es similar a la de LDL-c. La diferencia esencial entre LDL-c y Lp(a) es la presencia de una molécula adicional de apolipoproteína (a) (Apo(a)) parecida al plasminógeno, unida covalentemente a la apoB-100 por medio de enlaces disulfuro. Debido a su homología con el plasminógeno, la Lp(a) compite por los sitios de unión en la molécula y las células, por lo tanto, puede interferir con la fibrinólisis y acentuar el riesgo trombótico.

La lipoproteína a es también un poderoso factor de riesgo de enfermedad vascular¹¹⁷. Normalmente sus concentraciones plasmáticas se regulan en respuesta al tamaño de las isoformas heredadas, pacientes con isoformas de bajo peso molecular tienen niveles elevados y aumento del riesgo cardiovascular, y aquellos con isoformas de alto peso molecular, tienen Lp(a) disminuida y menor riesgo cardiovascular. La inflamación causa aumento de Lp(a) independientemente de las isoformas¹¹⁸. Por lo tanto, individuos con isoformas de alto peso molecular pueden tener Lp(a) plasmática aumentada.

En sujetos inflamados, los niveles de HDL disminuyen y la Apo A-1 que normalmente forma parte de la mitad de la molécula HDL, se reemplaza por amiloide A (SAA)¹¹⁹. Esta forma de HDL es atractiva para los macrófagos y el endotelio vascular y tiene reducida su capacidad para reducir la LDL-oxidada¹¹⁹.

1.3.7.- Moléculas de adhesión

Las moléculas de adhesión son proteínas de superficie celular que participan en la interacción entre células, usualmente leucocitos (unos con otros), unión a células endoteliales o a matriz extracelular. Existen dos tipos de interacciones. La interacción tipo homotípica ocurre entre moléculas de superficie de dos células idénticas (cadherinas), como sucede en el reclutamiento de las plaquetas en la formación del coágulo; la interacción tipo heterotípica ocurre entre dos células diferentes o durante la adhesión celular a componentes de la matriz extracelular (integrinas), como acontece en la interacción entre

CAPÍTULO 1: INTRODUCCIÓN

leucocitos y la célula endotelial. Los principales grupos de moléculas son: las selectinas, la familia de las integrinas, la superfamilia de las inmunoglobulinas y las cadherinas.

1.3.7.1.-Selectinas

Existen tres tipos de selectinas diferentes: L- (leucocito), E- (endotelio) y P-(plaquetas) selectinas, las cuales participan en los sistemas vascular y hematopoyético. La P- selectina se une a su ligando glicoproteína P-selectina (PSGL- 1); la L- selectina interactúa con el GLYCAM- 1 y el CD34 y la E- selectina posiblemente con el ESL- 1. Las selectinas median la primera etapa de la adhesión de los leucocitos, facilitando una unión tenue al endotelio. Esta adherencia leve y transitoria permite que las células rueden a lo largo de la pared vascular endotelial. En consecuencia, los leucocitos circulantes se unen a las selectinas expresadas en las vénulas del endotelio activado, enlenteciendo su movimiento y rodando sobre la célula endotelial.

1.3.7.2.-Integrinas

Son moléculas de más amplia distribución que se expresan en casi todas las células nucleadas (linfocitos T no activados y monocitos). Son glicoproteínas de membrana con dos subunidades alfa y beta, asociadas no covalentemente que median interacciones fuertes entre células y la matriz extracelular. Según la cadena beta se subdividen en 8 familias ($\beta 1$ – $\beta 8$). Las integrinas $\beta 1$ son moléculas de activación tardía, expresadas en la célula T, dos a cuatro semanas después de su estimulación. Poseen receptores que se unen a componentes de la matriz extracelular (fibronectina, laminina y colágeno). Es el ligando del receptor VCAM-1, molécula de expresión endotelial.

Las $\beta 2$ se expresan exclusivamente en los leucocitos y son críticas en la migración de los leucocitos a los sitios de inflamación; son importantes en la adhesión de leucocitos a otras células y al endotelio vascular. La $\beta 2$ se conoce también como CD11/CD18.

CAPÍTULO 1: INTRODUCCIÓN

1.3.7.3.- Superfamilia de las inmunoglobulinas

Tienen una estructura similar a la de las inmunoglobulinas que comprenden moléculas importantes en la respuesta inmune e inflamatoria y otras forman parte de las moléculas del complejo mayor de histocompatibilidad.

Son cruciales en la adherencia celular entre la célula endotelial y los leucocitos: ICAM-1, ICAM-2, ICAM-3, VCAM-1 y el PECAM-1. Las concentraciones de expresión de éstas moléculas se pueden aumentar y regular por varias citoquinas. ICAM-1 e ICAM-2 facilitan el paso de leucocitos del espacio vascular a través de los tejidos mediante su unión con la integrina $\beta 2$ (CD11/CD18). Su expresión endotelial comienza a las 4 horas y es máxima a las 24 horas. ICAM-2 se expresa constitutivamente y su expresión no se incrementa por citoquinas.

La molécula VCAM-1 se expresa en las células endoteliales activadas por mediadores de la inflamación y su interacción con la integrina VLA-4 constituye un segundo mecanismo de adhesión de los linfocitos con el endotelio.

1.3.7.4.- Cadherinas

Son moléculas de adherencia celular dependientes de calcio. Además de mantener la integridad de la capa epitelial, son fundamentales en la organización de su arquitectura. Median interacciones celulares homotípicas por unión a sus homólogas en células adyacentes, y a miembros de otras familias. Entre las identificadas inicialmente (N, P, R, B y E), la más conocida es la cadherina- E que se encuentra en las células epiteliales. Un defecto de interacción entre las moléculas de adhesión es importante en el cáncer; ya que la falta de expresión de las cadherinas en algunas células tumorales facilita su desprendimiento dando origen a metástasis.

De las moléculas de adhesión, las que han sido medidas más frecuentemente entre pacientes con ERC son VCAM-1 (molécula de adhesión celular) e ICAM-1, (molécula de adhesión intercelular). En algunos estudios se ha visto que

estos mediadores inflamatorios se correlacionan con PCR y con el estado de ERC¹²⁰. Un aumento de moléculas de adhesión se ha detectado en el plasma de pacientes con angina estable y síndrome coronario agudo¹²¹, así como en pacientes con ERC¹²².

Algunos trabajos han confirmado que el incremento de moléculas de adhesión (sICAM-1 and sVCAM-1 en pacientes incidentes en diálisis, se asocia con malnutrición, inflamación y enfermedad cardiovascular. Además, estas moléculas predicen todas las causas de mortalidad y mortalidad cardiovascular en este grupo de pacientes, después de ajustar para factores de riesgo convencionales¹²³.

A pesar de todos estos marcadores inflamatorios que aumentan en la ERC, en la práctica clínica la PCR es el biomarcador más usado para evaluar el grado de inflamación, ya que la determinación de PCR es barata y fácil de medir y su método de medición ha sido estandarizado en la mayoría de las unidades hospitalarias.

1.4.- Inflamación y daño vascular

Existen varias formas por las que la inflamación puede promover el daño vascular: 1) a través de alteraciones en la estructura y función de las lipoproteínas, 2) cambios en la composición de las proteínas plasmáticas, 3) alteraciones en el endotelio vascular y 4) cambios en la expresión de ligandos específicos de la superficie de las plaquetas, monocitos y células mononucleares.

Varias proteínas reactantes de fase aguda están directamente asociadas con la enfermedad vascular. Una de ellas es el fibrinógeno¹²⁴. Los niveles de fibrinógeno aumentan en los pacientes con inflamación y malnutrición⁶⁸ y los niveles de esta proteína, como los de PCR y otros reactantes de fase aguda, varían con el tiempo entre los pacientes en diálisis. Entonces, un episodio específico de inflamación no sólo promueve alteraciones en la adhesión vascular de células mononucleares sino que también aumenta la concentración de este factor de coagulación en el plasma. Los niveles de Lp(a) están también

aumentados entre pacientes con ERC y se correlacionan con el daño vascular (grosor íntima-media carotídeo), inflamación y malnutrición⁶⁸, lo que sugiere que esta proteína se comporta también como un reactante de fase aguda. Aunque las concentraciones de Lp(a) son genéticamente controladas generalmente, las concentraciones de esta lipoproteína aumentan en pacientes con ERC, juntos con otros reactantes de fase aguda¹¹⁸, este aumento se asocia a la vez con aumento de mortalidad entre pacientes en diálisis¹²⁵.

La apolipoproteína A1 es una proteína reactante de fase aguda negativa, y su síntesis disminuye durante la inflamación¹²⁶. El amiloide sérico A descoloca la Apo A1 de HDL y altera la estructura y función de la HDL, haciendo que esta molécula se adhiera a la superficie endotelial¹¹⁹

La inflamación también altera la expresión de moléculas de adhesión solubles (VCAM e ICAM-1)¹²⁷. Los niveles de selectina P aumentan durante la fase de inflamación aguda, aumentando la adherencia de plaquetas al endotelio. La selectina P es capaz de iniciar la cascada de eventos que aumenta la adherencia celular y la infiltración leucocitaria en los tejidos inflamados y dañados¹²⁸. El aumento de selectina-P ocurre durante la inflamación y este incremento es regulado por TNF- α . Por lo tanto, la inflamación también altera la expresión de moléculas de adhesión endoteliales que favorecen el atrapamiento de células mononucleares y neutrófilos, iniciando la oxidación y respuesta inflamatoria y contribuyen al aumento de oxidación de lípidos y proteínas.

1.5.- Inflamación crónica y pronóstico en pacientes con ERC

La tasa de mortalidad entre pacientes en diálisis es mayor que la de muchas enfermedades neoplásicas metastáticas¹²⁹. Las causas principales de muerte entre los pacientes con ERC son la enfermedad cardiovascular y la infección. La inflamación estimada mediante la medida de algunas citoquinas^{130, 131} o proteínas reactantes de fase aguda¹³², predice de forma importante el pronóstico de los pacientes en diálisis. La existencia de hipoalbuminemia, disminución de transferrina, aumento del conteo de neutrófilos y aumento de

la resistencia a la eritropoyetina nos debería hacer sospechar de la presencia de inflamación.

La existencia de algún parámetro clínico o bioquímico de fácil determinación, capaz de predecir de manera fiable el pronóstico vital de los pacientes con ERC ha sido el objetivo de muchos estudios epidemiológicos realizados durante las últimas tres décadas. Durante la década de los 80 y mediados de los 90, la albúmina sérica, y en general los parámetros que establecen el estado de nutrición, fueron considerados los mejores predictores de mortalidad en los pacientes con ERC. Bergström y cols mostraron por primera vez el poder predictor de la proteína C reactiva sobre la mortalidad de estos pacientes. Desde la publicación de esta observación, un gran número de estudios han mostrado una relación entre concentraciones elevadas de PCR y la mortalidad de los pacientes con ERC. La hipoalbuminemia es un poderoso predictor de mortalidad en pacientes en diálisis según los hallazgos de Lowrie y Lew¹³³. Pero la hipoalbuminemia se asocia principalmente con malnutrición, y Yeun y cols¹³⁴ encontraron que aunque la albúmina predice la mortalidad en una cohorte de pacientes en hemodiálisis, cuando la PCR se incluyó en el modelo de regresión, ésta sustituye a la albúmina. En este estudio, el 80% de los pacientes con PCR mayor de 11,5 mg/l murió a los 28 meses de seguimiento. Este valor representa el cuartil superior de la población estudiada. Zimmerman y cols⁷⁶ encontraron que tanto PCR como albúmina eran predictores de todas las causas de mortalidad en pacientes en diálisis. Sin embargo, los niveles de PCR contribuyen más al riesgo de mortalidad y también sustituyen a la albúmina cuando se incluyen ambos en el modelo de regresión. Bologna y cols reportaron que el 60% de los pacientes en HD que morían tenían aumentada la IL-6¹³⁵ por encima del tercil superior. Por los hallazgos encontrados, tanto la IL-6 como PCR tienen mayor efecto que la albúmina en predecir la mortalidad, y cuando los tres parámetros se combinan en modelos de regresión múltiple, estos marcadores inflamatorios desplazan a la albúmina como predictores de pronóstico, sugiriendo que es la inflamación como causa de hipoalbuminemia más que otras causas la que domina la relación entre hipoalbuminemia y pobre pronóstico en pacientes en diálisis.

El aumento de los marcadores inflamatorios crónicos se asocia con un peor pronóstico y mayor mortalidad entre pacientes con ERC. Sin embargo, ni la infección ni la malnutrición son las principales causas de muerte en estos pacientes. Por el contrario, la mayoría de los individuos con ERC mueren de enfermedades cardiovasculares. Por lo tanto, el presunto vínculo de inflamación subyacente y disminución de supervivencia entre los pacientes renales, si existe, debe relacionarse con la inflamación y la aterosclerosis, en lugar de la inflamación y la infección o malnutrición. Quizás la mejor evidencia, que apoya la importancia de la inflamación en la patogenia de la aterosclerosis, proviene de la observación de que los pacientes sin enfermedad renal que presentan un aumento de marcadores de inflamación sistémica se asocian con un mayor riesgo de aterosclerosis. En el estudio de Zimmerman⁷⁶ al incluir la PCR en el modelo de regresión, se excluyeron el amiloide SAA, la Lp(a) y el fibrinógeno. Este hecho podría sugerir que otros reactantes de fase aguda son simples mensajeros de que existe un proceso inflamatorio, mientras que la PCR tiene un papel causal en el daño vascular. Sin embargo, la asociación obtenida de múltiples modelos de regresión hablan a favor de una debilidad en estos análisis en determinar qué biomarcadores juegan un papel inicial en el daño vascular.

Algunos estudios han intentado comparar prospectivamente el valor predictivo de diferentes citoquinas y marcadores inflamatorios en pacientes en diálisis. Dos de ellos, uno usando curvas ROC¹³⁶ y otro usando análisis multivariable⁷⁶, mostraron que el valor predictivo de IL-6 es superior a otras moléculas estudiadas en relación con mortalidad cardiovascular. Otro análisis comparativo basado en análisis ROC, mostró que el poder predictivo de un número combinado de citoquinas y moléculas de adhesión es idéntico al que determina la medición única de IL-6¹³⁷. Por tanto, la IL-6 parece la mejor opción para la estratificación del riesgo en pacientes en diálisis, sin embargo, son necesarios estudios para comparar el valor predictivo de diferentes biomarcadores inflamatorios en pacientes con grado moderado de enfermedad renal crónica.

Los niveles aumentados de IL-6 se han correlacionado con mayor mortalidad y peor pronóstico para los pacientes en hemodiálisis¹³⁸, hallazgos similares se han encontrado en estudios realizados en sujetos aparentemente sanos, en los que el aumento de IL-6 predecía el riesgo de sufrir un infarto agudo de miocardio¹³⁹. Además, el incremento de IL-6 se ha asociado con progresión de placas de aterosclerosis carotídea en pacientes con ERC¹⁴⁰. La IL-6 promueve la producción de PCR.

La relación entre elevación de TNF- α y enfermedad cardiovascular y mortalidad no está tan clara como con la IL-6. Sin embargo, algunos estudios con una n pequeña han mostrado que las concentraciones elevadas de TNF- α predicen la muerte en pacientes en diálisis¹⁴¹ después de ajustar para la edad y la albuminemia. Además TNF- α también tiene propiedades que promueven la aterosclerosis.

Como hemos visto la mayoría de los estudios de pronóstico han sido realizados en pacientes en diálisis; el principal trabajo publicado en pacientes con ERC no en diálisis fue el publicado por Menon y cols, que incluye 860 pacientes, con ERC en estadios menos avanzados (sujetos del estudio MDRD) donde los niveles de PCR predicen mortalidad global y mortalidad cardiovascular¹³

1.6.- Posibles intervenciones terapéuticas

Aunque exista una relación bien definida entre inflamación y peor pronóstico entre pacientes con ERC, en el momento actual no existen evidencias que hayan demostrado que la disminución de la inflamación mejore el pronóstico en este grupo poblacional. A pesar de ello las guías K/DOQI 2005 sugieren que la medición de las concentraciones de PCR en pacientes con ERC es muy útil y los niveles mayores de 5-10 mg/l, definen un estado inflamatorio crónico y un peor pronóstico cardiovascular.

Para disminuir la inflamación crónica en pacientes con ERC es lógico empezar por tratar aquellas comorbilidades que activan el proceso inflamatorio. Además

y dado que existe una asociación entre citoquinas proinflamatorias y factores relacionados con el estilo de vida¹⁴², las modificaciones en el estilo de vida como el ejercicio físico y la pérdida de peso pueden ser importantes¹⁴³, también en los pacientes con ERC. Las modificaciones dietéticas pueden tener un papel relevante, que hasta ahora ha sido poco explorado. Algunos estudios en hemodiálisis sugieren que los ácidos grasos omega-3 podrían tener un efecto beneficioso¹⁴⁴. Sin embargo, no se han realizado estudios en pacientes con ERC no en diálisis. Un pequeño estudio randomizado realizado en pacientes en HD, demostró que el aceite de pescado reducía la PCR¹⁴⁵. Otros factores nutricionales como dietas ricas en fibras, nueces, dietas bajas en productos avanzados de glicosilación podrían tener propiedades antiinflamatorias y deberían ser evaluados en pacientes con ERC¹⁴⁶

Está claro que el proceso inflamatorio en pacientes con ERC es multifactorial. Y su tratamiento requiere intervenciones terapéuticas precoces, así como el control de algunas circunstancias que activan dicho proceso, como la retención de líquidos o la acidosis metabólica. El papel de estrategias terapéuticas inespecíficas farmacológicas antiinflamatorias, solas o combinadas como terapias preventivas necesita todavía de mucha investigación. Es evidente que muchos fármacos comúnmente usados en pacientes con ERC poseen efectos antiinflamatorios. Desde hace años se han utilizado distintas medidas para disminuir la inflamación crónica de los pacientes con ERC^{147, 148}. Entre ellas podemos destacar:

- 1.6.1.-Estatinas.
- 1.6.2.-Bloqueantes del sistema renina-angiotensina-aldosterona.
- 1.6.3.-Antioxidantes
- 1.6.4.-Hidroclorato de sevelamer
- 1.6.5.-Alopurinol
- 1.6.6.-Heparina
- 1.6.7.-Acetato de megestrol
- 1.6.8.-Metil-bardoxolona
- 1.6.9.-Análogos de vitamina D

Además existen otros fármacos que intervienen directamente en la cascada inflamatoria y que se están usando con éxito en enfermedades como la

artritis reumatoide. Algunas de estos tratamientos se están considerando para su uso en pacientes con ERC, como son:

- 1.6.10.-Etanercept
- 1.6.11.-Pentoxifilina
- 1.6.12.-Anakinra
- 1.6.13.-Rituximab

1.6.1.- Estatinas

Se han propuesto varios mecanismos para explicar el efecto beneficioso renal de las estatinas (tabla 5

Tabla 5). No está claro si el mecanismo beneficioso se relaciona con el efecto hipolipemiante o con los efectos pleiotrópicos. Las células mesangiales se unen y captan LDL, LDL-oxidada y lipoproteínas de densidad intermedia, y a través de los receptores, LDL también se une a la matriz extracelular cuando su concentración es alta. Coritsidis y cols ¹⁴⁹demostraron que LDL estimula la proliferación mesangial, mientras que LDL-oxidada es citotóxica en cultivos celulares. Por lo tanto, es posible que los efectos beneficiosos de las estatinas se deban a su efecto sobre la concentración de lipoproteínas.

La inhibición de la reductasa HMG-CoA no afecta únicamente a la síntesis de colesterol sino que también influye en la “vía del mevalonato” que regula la síntesis de isoprenoides como el farnesil pirofosfato (FPP) y el geranilgeranil pirofosfato (GGPP). Muchos estudios enfatizan la importancia de estos compuestos en la fisiopatología de la arterioesclerosis¹⁵⁰, a través de la prenilación de pequeñas proteínas unidas a GTP como Rho, Ras y Rac. El término “prenilación” describe la adición covalente de farnesil o geranilgeranil a la cisteína residual de las proteínas. Esta modificación post translaccional promueve interacciones membrana y proteína-proteína e influencia señales de numerosas vías inflamatorias^{151,152}.

CAPÍTULO 1: INTRODUCCIÓN

Tabla 5: Potenciales efectos beneficiosos renales de las estatinas

Inhibición de la proliferación mesangial
Inhibición del TGF β y el aumento de matrix extracelular
Inhibición de la inducción de MCP-1
Disminución de la infiltración de macrófagos
Disminución de la inflamación y el estrés oxidativo
Reducción del daño podocitario
Efectos hemodinámicos en la función endotelial y vasodilatación
Reducción de la enfermedad renal vascular.

Las estatinas reducen la formación de proteínas isopreniladas y geranilgeraniladas, interfiriendo en la vía del mevalonato. Por otra parte, la adición de geranilgeranil exógeno y/o farnesil pirofosfato puede revertir efectos anti-inflamatorios de las estatinas. Estos efectos influyen sobre la adhesión leucocitaria^{153,154}, la proliferación celular/apoptosis¹⁵⁵, la actividad fibrinolítica y la producción de la sintasa endotelial del óxido nítrico (eNOS)¹⁵⁶. Todos estos efectos se producen bloqueando la geranilgeranilación de Rho.

La mayoría de los estudios experimentales apoyan el efecto anti-inflamatorio de las estatinas. De hecho, numerosos trabajos demuestran un efecto beneficioso anti-inflamatorio independiente del efecto hipolipemiente en el desarrollo, progresión y complicaciones de la arterioesclerosis¹⁵⁷. En la fase precoz de la arterioesclerosis se puede observar una interacción entre los leucocitos y células endoteliales, así como una acumulación de células inflamatorias en el espacio subendotelial. Las estatinas interfieren en este proceso inflamatorio, disminuyendo la expresión de moléculas de adhesión en las células endoteliales, así como la de integrinas en los monocitos¹⁵⁸. Estas sustancias inhibidoras de la HMG-CoA reductasa también regulan la expresión y función de la proteína 1 quimiotáctica de los monocitos (MCP-1), varias

interleuquinas y regulador de la activación de las células T normales expresadas y segregadas (RANTES) expresado en monocitos cultivados y células endoteliales^{159, 160}. Además las estatinas pueden inhibir selectivamente la adhesión leucocitaria mediante la interacción directa con el antígeno 1 de función leucocitaria (LFA-1)¹⁶¹. Estas acciones de las estatinas, independientes de su efecto hipolipemiante se extienden más allá de su interacción con el LFA-1. La atorvastatina reduce significativamente la infiltración inflamatoria, inhibe la respuesta inmune Th₁ y disminuye la proliferación de células T en un modelo murino de enfermedad autoinmune¹⁶². Este efecto puede depender también de la habilidad de las estatinas para inducir la liberación de citoquinas promovidas por Th₂ (IL-4 e IL-10) que tienen propiedades anti-aterogénicas, así como para reducir la secreción de las del subtipo Th₁^{163, 164}.

Entre los mecanismos que incrementan la expresión de eNOS por las estatinas se ha descrito la inducción directa de la expresión de eNOS mediante la activación de la cinasa 3 fosfatidilinositol y también a través de la vía de la protein cinasa Akt¹⁶⁵. Esta señal parece influir en otros efectos de las estatinas como la angiogénesis (vía diferenciación de células progenitoras endoteliales)¹⁶⁶, apoptosis (probablemente a través de p21 (Wif1/Cip1) y de p27 (Kip1)¹⁶⁷ o del factor de expresión tisular (a través de la señal de Rho). Otros estudios recientes sugieren que las estatinas pueden producir efectos beneficiosos sobre la arterioesclerosis disminuyendo la actividad de NFκβ y de AP-1, que intervienen en un amplio espectro de acciones inflamatorias claramente implicadas en la patología arterioesclerótica^{168, 169}. Estudios recientes sugieren que las estatinas podrían inhibir NFκβ no sólo directamente, sino también a través de la modulación de los receptores activados de proliferación de los peroxisomas (PPAR) γ, α y β^{170, 171}. Esta familia de receptores nucleares es capaz de modular numerosos procesos inflamatorios que caracterizan la aterogénesis¹⁷².

Además de en los estudios experimentales, el efecto antiinflamatorio de las estatinas se ha demostrado en algunos estudios realizados en pacientes con

ERC estadio 5 en hemodiálisis^{173, 174}. En pacientes con ERC moderada los datos disponibles son bastante escasos¹⁷⁵.

1.6.2.- Bloqueantes del SRAA

Estos fármacos son usados principalmente como antihipertensivos. Sin embargo, alguno de sus beneficios en pacientes con ERC o insuficiencia cardiaca pueden estar relacionados con efectos independientes de la disminución de la presión arterial. Aunque los datos son inconsistentes, los IECAS han demostrado tener propiedades antiinflamatorias en la población general y en la ERC^{176, 177}. Pero su utilidad en el tratamiento de la inflamación está por demostrar.

1.6.3.- Antioxidantes

Los antioxidantes pueden disminuir el riesgo cardiovascular en pacientes en diálisis, ya que el estrés oxidativo aumenta la inflamación en la ERC. Pero no está claro si este efecto beneficioso sobre el riesgo cardiovascular se debe al efecto antiinflamatorio de los antioxidantes. Además los estudios publicados son con una n muy pequeña y habrá que diseñar trabajos randomizados y a largo plazo para evidenciar este efecto^{178, 179, 180}.

1.6.4.- Hidroclorato de sevelamer

Es un polímero catiónico que se usa como quelante de fósforo en pacientes en diálisis. Este agente también tiene efectos pleiotrópicos no relacionados con su poder quelante. Uno de estos efectos es antiinflamatorio, habiéndose demostrado en algunos trabajos, aunque no en todos, su efecto en la disminución de la PCR^{181, 182, 183}.

1.6.5.- Alopurinol

El papel de la hiperuricemia en pacientes con enfermedad renal crónica (ERC) es aún más desconocido que en la población general. Recientemente se han publicado dos estudios, uno en pacientes incidentes en diálisis (estadio 5) y un subestudio del MDRD en pacientes con ERC estadio 3 y 4, donde la hiperuricemia predice mortalidad global y mortalidad cardiovascular^{184, 185}. Además el aumento de ácido úrico en pacientes con ERC se asocia a un aumento de marcadores inflamatorios como PCR, IL-6, TNF- α y conteo de leucocitos¹⁸⁶. También se ha relacionado con aumento de marcadores de estrés oxidativo a través del sistema enzimático xantino-oxidasa y con disfunción endotelial dependiente del óxido nítrico¹⁸⁷.

Sin embargo hay escasos estudios en población general y ausentes en población con ERC que demuestren que el alopurinol, un inhibidor del sistema xantino-oxidasa, tiene efecto antiinflamatorio y estudios que analicen la repercusión de este efecto en la progresión de la ERC y riesgo cardiovascular.

1.6.6.- Heparina

La heparina es un glicosaminoglicano usado como anticoagulante, y se ha demostrado que tiene propiedades antiinflamatorias independientes de su efecto anticoagulante,^{188, 189}. Sin embargo, el poder antiinflamatorio de la heparina parece ser mínimo entre los pacientes con ERC, puesto que los pacientes en diálisis siguen teniendo una alta prevalencia de inflamación crónica subyacente y reciben heparina de una manera rutinaria.

1.6.7.- Acetato de Megestrol

Es un derivado sintético de la progesterona que se usa como un estimulante del apetito. Este agente también inhibe algunas citoquinas inflamatorias: IL-6, IL-1 y TNF- α ,^{190, 191} pero su efecto antiinflamatorio no ha sido estudiado en pacientes con ERC. Probablemente, esto se deba a que suele asociarse con importantes efectos secundarios que limitan su uso como: cefaleas,

convulsiones, diarrea, fenómenos tromboembólicos, hipertensión, edema periférico, hiperglucemias e insuficiencia suprarrenal⁹⁴.

1.6.8.- Metil-bardoxolona (RTA-402)

Es un antioxidante, modulador de inflamación que se encuentra actualmente en desarrollo clínico para tratar la inflamación y algunas neoplasias. En vivo, la bardoxolona ha mostrado una importante actividad antiinflamatoria en varios modelos animales de inflamación, como el daño causado por cisplatino o el modelo de isquemia-reperfusión en el daño renal agudo. Este fármaco se está usando en ensayos clínicos de nefropatía diabética para analizar su efecto en la progresión de la ERC.

1.6.9.- Análogos de la vitamina D

En un estudio randomizado realizado en pacientes con insuficiencia cardiaca, la vitamina D demostró un efecto antiinflamatorio¹⁹². En pacientes con ERC, la deficiencia de vitamina D se ha asociado a un aumento de mortalidad¹⁹³. La vitamina D activa tiene potentes efectos antiinflamatorios. La vitamina D reduce la producción de linfocitos Th1, interleuquina 2, interferon y TNF- α y suprime la acción de macrófagos inflamatorios¹⁹⁴. En un estudio británico, la deficiencia de vitamina D se asoció con aumento de PCR y la suplementación de esta vitamina redujo en un 23% las concentraciones de PCR en un año¹⁹⁵. En un trabajo realizado en 24 pacientes con ERC, el tratamiento con paricalcitol disminuyó de forma significativa la PCR¹⁹⁶.

1.6.10.- Etanercept

Es un fármaco anti-TNF que es efectivo en varias formas de artritis inflamatoria como la artritis reumatoide, artritis psoriásica o espondilitis anquilopoyética. La efectividad del etanercept en la disminución de PCR y aumento de la albúmina

,está siendo estudiada en un ensayo clínico randomizado, doble ciego y controlado con placebo en fase II en población en diálisis¹⁹⁷.

1.6.11.- Pentoxifilina

Es un fármaco derivado de la metilxantina, un inhibidor no específico de la fosfodiesterasa que inhibe la transcripción de $\text{TNF-}\alpha$ ¹⁹⁸. Su efecto más conocido es ser vasodilatador cerebral y periférico, aumentando el flujo sanguíneo a los tejidos isquémicos y mejorando la circulación periférica. Pero además se conocen otros efectos de la pentoxifilina sobre la inflamación, estrés oxidativo y función endotelial.

La pentoxifilina fue usada inicialmente para tratar pacientes con insuficiencia arterial periférica¹⁹⁹. La pentoxifilina altera la deformabilidad eritrocitaria y mejora la microcirculación capilar²⁰⁰. Estas propiedades hemorreológicas y su potencial para disminuir la presión intraglomerular, han hecho que sea un potencial terapéutico en pacientes con ERC²⁰¹. Existen evidencias en la literatura que demuestran que en pacientes con nefropatía diabética, la pentoxifilina reduce los niveles de $\text{TNF-}\alpha$ sérico y urinario y disminuye la excreción urinaria de albúmina (EUA). Sin embargo, no existen estudio clínicos que evidencien el que la pentoxifilina tenga un efecto anti-inflamatorio en pacientes con ERC con o sin diabetes. El efecto de pentoxifilina en pacientes en hemodiálisis se está evaluando en un ensayo clínico sobre nutrición e inflamación: The Antiinflammatory and Antioxidative Nutrition in Dialysis Patients (AIONID) esponsorizado por el Instituto Nacional de Diabetes y Enfermedades renales y digestivas (NIDDK)²⁰².

1.6.12.- Anakinra

Es un antagonista recombinante humano del receptor de IL-1 que se usa en la artritis reumatoide. También ha mostrado efectos prometedores en la inflamación de la ERC. Un estudio ha analizado la farmacocinética de este

agente en pacientes con ERC²⁰³, mostrando que la administración de este fármaco 3 veces/semana bastaría para lograr su efecto terapéutico.

1.6.13.- Rituximab

Es un anticuerpo monoclonal quimérico murino/humano, que se une específicamente al antígeno CD20, una fosfoproteína transmembrana no glicosilada, expresada en los linfocitos preB y B maduros. Este anticuerpo se está utilizando con eficacia en el tratamiento de la artritis reumatoide, vasculitis ANCA positivo, y en algunos casos de glomerulonefritis primarias y secundarias a lupus eritematoso sistémico^{204, 205, 206, 207, 208}, , Pero, no está claro si este fármaco podría disminuir la inflamación crónica de los pacientes con ERC, teniendo en cuenta su especificidad por un antígeno expresado únicamente en linfocitos B y además el hecho de que este fármaco suele tener importantes y no desdeñables efectos secundarios.

HIPÓTESIS DE TRABAJO Y OBJETIVOS

HIPÓTESIS DE TRABAJO:

En pacientes con ERC no en diálisis están aumentados algunos marcadores inflamatorios, incluso en situaciones de estabilidad, que reflejan un estado de microinflamación crónica. Si conseguimos identificar algunos de estos marcadores, que sean fácilmente medibles y sean predictores de pronóstico en este grupo poblacional; algunas terapias con efecto antiinflamatorio, y por lo tanto que disminuyen estos marcadores, podrían ser de utilidad en el tratamiento coadyuvante de estos pacientes. Entre estas terapias valoramos: estatinas, bloqueantes de los receptores de angiotensina 1, alopurinol y pentoxifilina.

CAPÍTULO 2: HIPÓTESIS DE TRABAJO y OBJETIVOS

Los objetivos principales de este estudio son:

- 1) Analizar el estado inflamatorio de una población de pacientes estables con ERC no en diálisis
- 2) Valorar el papel de los marcadores inflamatorios de uso rutinario en la clínica y concretamente la PCR y el fibrinógeno sérico, en la predicción del riesgo cardiovascular y de la mortalidad de pacientes con ERC no en diálisis
- 3) Evaluar la repercusión clínica y pronóstica de diferentes estrategias terapéuticas que disminuyen la inflamación en los pacientes con ERC: estatinas, bloqueante del SRAA, alopurinol y pentoxifilina.

Para alcanzar los objetivos, el trabajo se dividió en diferentes subestudios que se analizarán separadamente a lo largo del manuscrito:

- A) Evaluación del estado inflamatorio de pacientes estables con ERC no en diálisis
- B) Análisis del valor predictivo de los marcadores inflamatorios en el riesgo cardiovascular y mortalidad de pacientes con ERC
- C) Estudio del efecto antiinflamatorio, así como la repercusión clínica y pronóstica, de diferentes fármacos habitualmente empleados en el manejo clínico de los pacientes con ERC.

1.- Estatinas

2.- Bloqueantes del SRAA: (ARA2: olmesartan)

3.- Alopurinol

4.- Pentoxifilina

Evaluación del estado inflamatorio de pacientes estables con ERC no en diálisis

CAPÍTULO 3: ESTADO INFLAMATORIO EN PACIENTES CON ERC NO EN DIÁLISIS.

CAPÍTULO 3: ESTADO INFLAMATORIO EN PACIENTES CON ERC NO EN DIÁLISIS.

3.1.- OBJETIVO:

Analizar el estado inflamatorio de pacientes con ERC (no en diálisis) estables comparado con sujetos sanos con función renal normal

3.2.- PACIENTES Y MÉTODOS:

Se incluyeron 115 pacientes seguidos en consultas externas de nefrología. Estos pacientes tenían ERC definida como aclaramiento de creatinina <60 ml/min durante más de tres meses (K/DOQI). Además se incluyó un grupo control formado por 25 sujetos sanos, sin ERC, sin albuminuria y sin antecedentes de riesgo cardiovascular.

Los criterios de exclusión fueron los siguientes:

- pacientes que habían sufrido cualquier evento cardiovascular o ingreso hospitalario de cualquier causa en los últimos tres meses
- infecciones crónicas
- enfermedades inflamatorias crónicas como artritis reumatoide, enfermedad de Chron o colitis ulcerosa
- enfermedades autoinmunes o neoplásicas

A todos los pacientes se les obtuvo una muestra de sangre para analítica basal y además se midieron los siguientes parámetros inflamatorios: hs-PCR, interleuquina 1β , interleuquina 6 y TNF- α . Se recogieron diversas variables clínicas, demográficas y bioquímicas entre ellas: edad, presión arterial sistólica y diastólica, albuminuria medida en orina de 24 horas, creatinina, hemoglobina, ferritina y saturación de transferrina, fibrinógeno sérico y aclaramiento de creatinina (Ccr) estimado según la fórmula de Cockcroft-Gault. Las muestras destinadas para la determinación de parámetros inflamatorios fueron

CAPÍTULO 3: ESTADO INFLAMATORIO EN PACIENTES CON ERC NO EN DIÁLISIS.

centrifugadas inmediatamente tras la extracción a 4°C y 1500 rpm durante 10 minutos, y el sobrenadante fue repartido en diferentes alícuotas que se congelaron a -80°C hasta su medición.

La hsPCR se midió por inmunoensayo basado en método turbidimétrico en un autoanalizador Hitachi (Sigma Chemical Co., St.Louis, Mo). IL-6, IL-1 β y TNF- α se midieron utilizando un inmunoensayo enzimático. Se usaron anticuerpos monoclonales específicos para las diferentes citoquinas (sistemas de R&D, Minneapolis, MN). La función renal se midió utilizando el aclaramiento de creatinina según la fórmula de Cockcroft-Gault:

$$\text{Ccr- Cockcroft-Gault} = (140-\text{edad}) * (\text{peso en kg}) * (0,85 \text{ si sexo femenino}) / (72 * \text{Crp})$$

El resto de variables analíticas se determinaron según métodos estándar.

3.3.- ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Los valores se expresan como media \pm DE o mediana (rango intercuartil) si las variables no seguían una distribución normal. El test de kolmogorov-Smirnov se usó para valorar la normalidad de distribución de los parámetros. Para comparar los parámetros inflamatorios entre pacientes con ERC y sujetos control usamos t-Student o Mann-Whitney. Para correlacionar parámetros inflamatorios se usó el coeficiente de correlación de Pearson o Spearman.

3.4.- RESULTADOS:

La edad media de los pacientes incluidos en el grupo control fue de 67,2 \pm 13 años y la de los pacientes incluidos en grupo ERC de 68,1 \pm 9,9 años, no habiendo diferencias significativas. El Ccr medio de los pacientes del grupo control fue de 97,7 \pm 12,3 ml/min/ vs 42 \pm 17 ml/min en grupo ERC. La mediana de PCR en el grupo control fue de 4,6 vs 1,5 mg/l en el grupo ERC (figura 5).

CAPÍTULO 3: ESTADO INFLAMATORIO EN PACIENTES CON ERC NO EN DIÁLISIS.

Encontramos una correlación significativa entre PCR e IL-6 ($r=0,424$, $p=0,000$) y TNF- α ($r=0,56$, $p=0,008$). Sin embargo no encontramos correlación con los niveles de IL-1 β .

Las concentraciones de IL-6 fueron significativamente mayores entre los pacientes con ERC respecto al grupo control ($p<0,000$) (Figura 6). Sin embargo no existe correlación entre el CCr y la IL-6. Si dividimos a los pacientes según estadio de ERC, no encontramos un aumento de IL-6 según avanza el grado de ERC (Tabla 6).

Tabla 6: Niveles de IL-6 en los diferentes estadios de ERC

IL-6 (pg/ml)				
Estadio 1	Estadio 2	Estadio 3	Estadio 4	Estadio 5
3,6 \pm 2,4	11,1 \pm 6,3	6,9 \pm 7,7	5,8 \pm 3,5	6,8 \pm 6,7

Los resultados fueron similares tanto con la IL-1 β como con el TNF- α (Figura 7 y Figura 8). En ambos casos existieron diferencias significativas entre el grupo control y el grupo ERC ($p<0,000$), pero sin embargo no existió relación entre CCr y las citoquinas. Las concentraciones de citoquinas no aumentaron en los diferentes estadios de ERC (tabla 7 y tabla 8)

Tabla 7: Niveles de IL-1 β en los diferentes estadios de ERC

IL-1 β (pg/ml)				
Estadio 1	Estadio 2	Estadio 3	Estadio 4	Estadio 5
1,2 \pm 0,6	1,4 \pm 0,7	1,6 \pm 0,7	1,7 \pm 0,7	1,6 \pm 0,7

CAPÍTULO 3: ESTADO INFLAMATORIO EN PACIENTES CON ERC NO EN DIÁLISIS.

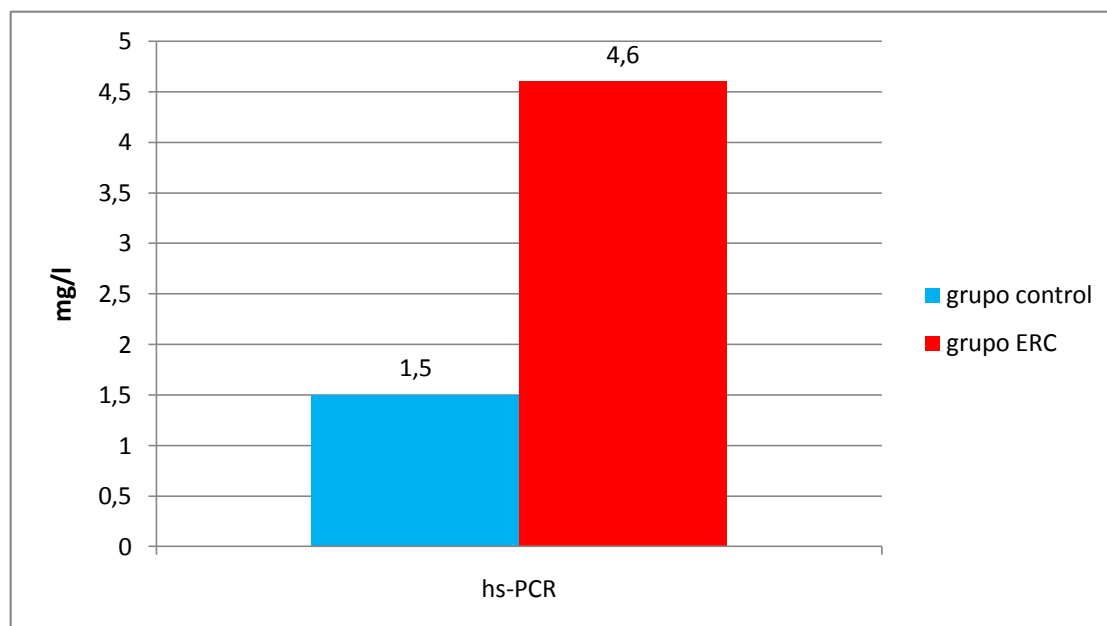


Figura 5: Concentraciones de PCR (expresadas como mediana) en grupo de ERC vs grupo control. Rango intercuartil del grupo control (1-3,2 mg/l), rango intercuartil del grupo ERC (2,6-9,2 mg/l)

Tabla 8: Niveles de TNF- α en los diferentes estadios de ERC

TNF- α (pg/ml)				
Estadio 1	Estadio 2	Estadio 3	Estadio 4	Estadio 5
7,9 \pm 2,2	7,5 \pm 1,7	7,0 \pm 3,6	7,2 \pm 3,3	7,2 \pm 3,3

CAPÍTULO 3: ESTADO INFLAMATORIO EN PACIENTES CON ERC NO EN DIÁLISIS.

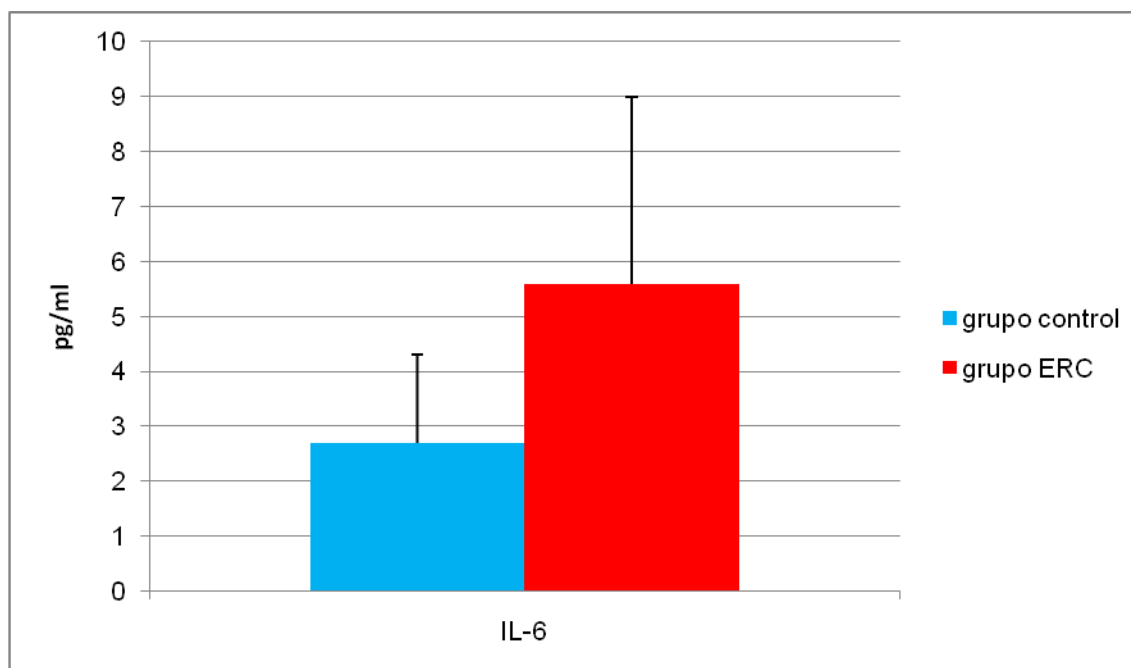


Figura 6: IL-6 en grupo ERC vs grupo control (media±DE)

No encontramos correlación entre citoquinas proinflamatorias y otros marcadores inflamatorios como la ferritina o la saturación de transferrina, ni tampoco con la albuminemia, pero si con la excrección urinaria de albúmina medida en orina de 24 horas y con el fibrinógeno sérico (tabla 9).

CAPÍTULO 3: ESTADO INFLAMATORIO EN PACIENTES CON ERC NO EN DIÁLISIS.

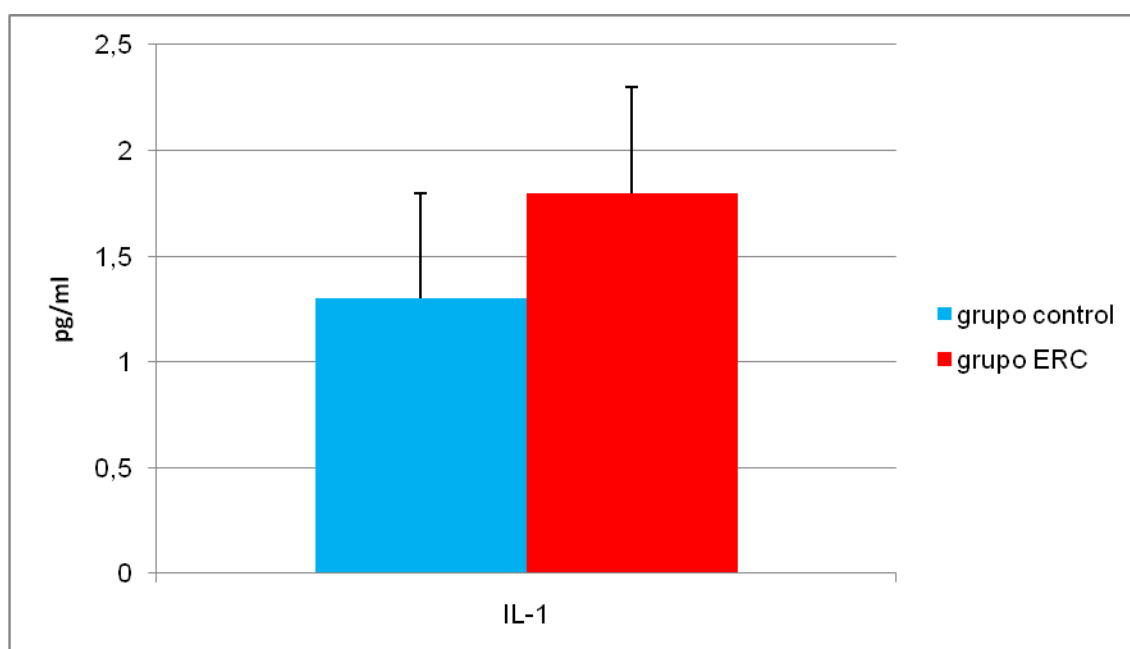


Figura 7: IL-1 β en pacientes con ERC vs pacientes del grupo control

Tabla 9: Correlaciones de citoquinas proinflamatorias con fibrinógeno sérico y EUA

	Fibrinógeno (mg/dl)	EUA (mg/día)
IL-6 (pg/ml)	r=0,334 p=0,012	Ns
TNF- α (pg/ml)	r=0,308 p=0,022	r=0,022 p=0,039
IL-1 β (pg/ml)	Ns	Ns

r: coeficiente de correlación de Pearson

CAPÍTULO 3: ESTADO INFLAMATORIO EN PACIENTES CON ERC NO EN DIÁLISIS.

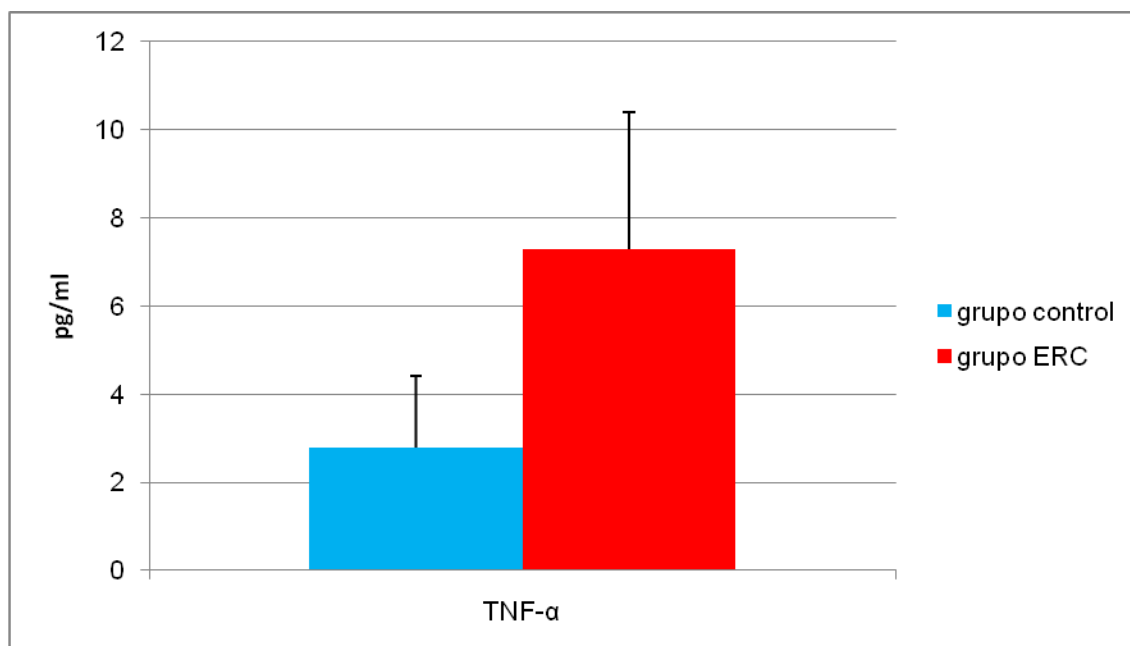


Figura 8: TNF- α en pacientes del grupo ERC vs grupo contro

3.5.- DISCUSIÓN

En nuestro estudio observamos que los pacientes con ERC tienen aumentadas las citoquinas proinflamatorias y PCR, con respecto al grupo control. Diferentes trabajos han documentado la existencia de un proceso inflamatorio crónico en pacientes con ERC. Este hecho se ve reflejado por la elevación de marcadores inflamatorios: entre un 30-50% de los pacientes presentan elevación de PCR, así como de citoquinas proinflamatorias (IL-6 y TNF- α). La causa de este proceso microinflamatorio no es bien conocido, pero se acepta que existe una exposición continua a estímulos inflamatorios como el medio urémico, exposición a endotoxinas y aumento de estrés oxidativo, que resulta en una activación de la inflamación local y sistémica. Eventualmente, estos estímulos disparan la liberación de diferentes marcadores inflamatorios como citoquinas, factores de crecimiento, PCR, vasodilatadores y vasoconstrictores, especies reactivas de oxígeno, y muchas enzimas degradadoras, además de favorecer la activación del sistema de complemento y de un grupo de moléculas de

CAPÍTULO 3: ESTADO INFLAMATORIO EN PACIENTES CON ERC NO EN DIÁLISIS.

adhesión²⁰⁹. La causa original de la enfermedad renal podría ser el iniciador del proceso inflamatorio, pero se ha visto que la ERC independientemente de la causa, se asocia con una disminución del aclaramiento de muchas moléculas inflamatorias. Así, se ha encontrado una relación entre función renal y varios biomarcadores inflamatorios como PCR, IL-6 y TNF- α lo que sugiere que el riñón juega un papel en el aclaramiento de citoquinas proinflamatorias. Estudios experimentales en ratas han mostrado que el riñón es el principal sitio de degradación de algunas citoquinas como IL-1 β ⁷. Un trabajo realizado en pacientes con ERC ha mostrado que la creatinina sérica es el principal determinante de las concentraciones plasmáticas de IL-6²¹⁰. Sin embargo, en nuestro trabajo no hemos visto una relación entre citoquinas proinflamatorias y CCr estimado según Cockcroft-Gault. El riñón es el principal lugar de aclaramiento de muchas moléculas proinflamatorias, pero también otras circunstancias unidas a la ERC favorecen la persistencia del estado inflamatorio crónico. Aunque la disminución de la eliminación renal puede ser una de las causas fundamentales de la elevación de IL-6, también puede jugar un papel importante el aumento de su síntesis. En situaciones de sobrecarga de volumen e insuficiencia cardíaca congestiva las tasas de IL-6 aumentan cuando disminuye la función renal. Así, algunos estudios clínicos han mostrado que los niveles circulantes de citoquinas proinflamatorias como TNF- α e IL-6 aumentan en la insuficiencia cardíaca y pueden tener un papel en la patogénesis de la misma²¹¹. La sobrecarga de líquidos también puede estimular la síntesis de citoquinas y puede contribuir a la inflamación. De hecho el tratamiento con diuréticos reduce la concentración plasmática de algunas citoquinas³⁰. Además la acidosis metabólica puede aumentar la producción de citoquinas proinflamatorias, ya que el tratamiento de la acidosis reduce las concentraciones plasmáticas de TNF- α ²¹². En nuestro estudio no hemos medido bicarbonato sérico ni volemia, por lo que no podemos discernir el papel de estos factores sobre la inflamación.

La proteinuria nefrótica, actúa como una señal para la fibrosis, inflamación intersticial y estrés oxidativo, por efecto tóxico directo sobre las células epiteliales tubulares y por la activación de angiotensina II, complemento y

CAPÍTULO 3: ESTADO INFLAMATORIO EN PACIENTES CON ERC NO EN DIÁLISIS.

expresión de quimoquinas²¹³. Recientemente, se ha realizado un análisis posthoc de la población del estudio Frammingham (n=3296), mostrando que los pacientes con ERC (un 8%, n=291) tienen elevados todos los marcadores inflamatorios, incluyendo entre otros PCR, fibrinógeno, ICAM-1, IL-6, TNF- α ,...etc; y estos marcadores inflamatorios, además de relacionarse con los diferentes cuartiles de función renal, se correlacionan con la excreción urinaria de albumina (EUA)²¹⁴. Aunque nuestros enfermos en su mayoría no presentaban síndrome nefrótico, si encontramos una correlación entre EUA y alguna citoquina proinflamatoria como TNF- α .

En la ERC, la liberación de citoquinas proinflamatorias es contrarrestada con citoquinas antiinflamatorias. La secreción de IL-1 β se asocia a la secreción del antagonista del receptor de IL-1 que se une a la citoquina y previene su acción. Por lo tanto sería más conveniente medir IL-1 β y su antagonista del receptor y no únicamente IL-1 β plasmática. Lo mismo ocurre con TNF- α y su receptor soluble. Además todas las citoquinas proinflamatorias son contrarrestadas con la secreción de una citoquina antiinflamatoria: la IL-10. Por otro lado, la medición de citoquinas plasmáticas se complica más si tenemos en cuenta los diferentes polimorfismos que hace que exista una variación interindividual con respecto a la síntesis. Así algunos individuos secretan más IL-10 que otros con genotipos diferentes. Todas estas diferencias podrían justificar los diferentes grados de inflamación crónica en la ERC²¹⁵ y el por qué no existe una correlación directa entre grado de enfermedad renal y concentración de citoquina detectada. Aparte de esta variación interindividual, existe una variación intraindividual que también puede afectar al pronóstico. Recientemente, se ha publicado un trabajo en el que se analiza la variación trimestral de PCR, IL-6 y TNF- α en la mortalidad de pacientes en diálisis. Los autores concluyen que los pacientes con niveles persistentemente elevados de estos tres marcadores son los que tienen mayor mortalidad²¹⁶.

Por lo tanto, los resultados de este subestudio están limitados por algunas circunstancias: 1) se basan en una sola medida de marcadores inflamatorios y hemos visto que puede existir una gran variabilidad intraindividual, aunque

CAPÍTULO 3: ESTADO INFLAMATORIO EN PACIENTES CON ERC NO EN DIÁLISIS.

intentamos elegir una población estable excluyendo todo tipo de factores que pudieran aumentar el proceso inflamatorio, 2) no hemos medido citoquinas antiinflamatorias, que pueden influir en el balance final inflamatorio, y por último no hemos valorado factores que pueden afectar la síntesis de citoquinas inflamatorias, como la acidosis metabólica y la volemia. Sin embargo, el hecho de que exista una excelente correlación entre citoquinas proinflamatorias y otros marcadores inflamatorios como PCR y fibrinógeno sérico, apoya el uso de estos últimos, que son más baratos y más fáciles de medir, para evaluar el estado inflamatorio de los pacientes con ERC y establecerlos como posibles marcadores predictivos de mortalidad global y cardiovascular.

3.6.- CONCLUSIONES

- Los pacientes con ERC presentan elevación de algunos marcadores inflamatorios: PCR y citoquinas proinflamatorias respecto a sujetos de la población general
- El aumento de citoquinas proinflamatorias no se correlaciona con el grado de insuficiencia renal crónica
- La PCR, fibrinógeno sérico y en menor medida EUA se correlacionan directamente con las citoquinas proinflamatorias

**Valor predictivo de marcadores
inflamatorios en el riesgo
cardiovascular y mortalidad de
pacientes con ERC**

CAPÍTULO 4: MARCADORES INFLAMATORIOS Y PRONÓSTICO EN PACIENTES CON ERC.

CAPÍTULO 4: MARCADORES INFLAMATORIOS Y PRONÓSTICO EN PACIENTES CON ERC.

4.1-OBJETIVO:

Analizar la influencia de diferentes marcadores inflamatorios en el riesgo cardiovascular y mortalidad de pacientes con ERC y valorar la utilidad de marcadores inflamatorios utilizados en la rutina clínica diaria en la predicción de mortalidad y el riesgo cardiovascular de estos pacientes.

4.2.- PACIENTES Y MÉTODOS

Se evaluaron 176 pacientes atendidos en consultas externas de nefrología en el periodo comprendido entre enero y mayo del 2002. Los criterios de inclusión fueron todos los pacientes con estadios 3 y 4 (CCr menor de 60 ml/min y > 15 ml/min). Se excluyeron aquellos pacientes que habían tenido un evento cardiovascular en los tres meses previos a la inclusión al estudio.

Se recogieron datos sobre las enfermedades asociadas, altura y peso, índice de masa corporal (IMC), presión arterial, hábitos de vida y medicación concomitante: antihipertensivos, estatinas, antiagregantes y agentes estimulantes de la eritropoyesis (AEE).

Se consideró evento cardiovascular en los siguientes casos: infarto agudo de miocardio, revascularización coronaria o angor clínico; insuficiencia cardiaca congestiva diagnosticada por la presencia de edema agudo pulmonar y ecocardiograma con disfunción sistólica ventricular ($FEVI \leq 45\%$); accidente cerebrovascular isquémico o hemorrágico, estenosis carotídea de más del 70% verificada por eco-doppler y enfermedad vascular periférica diagnosticada por claudicación intermitente y estenosis de las principales arterias de miembros inferiores confirmada por medio de arteriografía.

La hipertensión arterial fue definida por cifras tensionales $\geq 140/90$ mm Hg o uso de fármacos antihipertensivos. El riesgo coronario a los 10 años según el score de Framminghan fue calculado según las siguientes variables: edad, sexo, presión arterial, tabaquismo, LDL-colesterol, colesterol total y HDL-colesterol y presencia de diabetes mellitus²¹⁷. A todos los pacientes se les realizó un electrocardiograma basalmente. Consideramos el diagnostico de

CAPÍTULO 4: MARCADORES INFLAMATORIOS Y PRONÓSTICO EN PACIENTES CON ERC.

hipertrofia ventricular izquierda según los criterios de Sokolow-Lyon (voltaje > 35 mm) y Cornell (voltaje > 2440 mmx ms).

La microalbuminuria se definió como la presencia de una excreción urinaria de albumina entre 30-300 mg/día, medida en orina recogida durante 24 horas.

4.3.- PARÁMETROS DE LABORATORIO.

Los parámetros bioquímicos rutinarios y el fibrinógeno sérico se midieron según métodos estandar en autoanalizadores. hs-PCR se midió según se describió en el subestudio previo y la troponina T se midió en un sistema ELECSYS con reactivos de Roche Diagnostics.

La EUA se midió en orina recogida durante 24 horas. La función renal se valoró utilizando Ccr calculado según fórmula de Cockcroft-Gault según se describe en apartados previos.

.

4.4.- SEGUIMIENTO

Los pacientes fueron seguidos durante un tiempo medio de $67,8 \pm 15,8$ meses. Durante el seguimiento, se recogieron los eventos cardiovasculares fatales y no fatales y la mortalidad de cualquier causa. Cada evento cardiovascular fue recogido y revisado por el mismo nefrólogo. Esta información siempre incluyó informe de hospitalización y en caso de muerte extrahospitalaria, información telefónica con familiares directos.

4.5.- ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Los valores se expresan como media \pm DE o mediana (rango intercuartil) si las variables no seguían una distribución normal. El test de kolmogorov-Smirnov se usó para valorar la normalidad de distribución de los parámetros. Para analizar diferencias entre pacientes que habían sufrido un evento cardiovascular o

CAPÍTULO 4: MARCADORES INFLAMATORIOS Y PRONÓSTICO EN PACIENTES CON ERC.

habían fallecido respecto al grupo de pacientes que no habían tenido eventos se utilizó el test de Chi cuadrado y t de Student para el análisis univariable en caso de variables distribuidas normalmente y el test de Mann-Whitney para parámetros con distribución no gaussiana. En el caso de la hs-PCR realizamos una transformación logarítmica para su valoración como variable paramétrica. Asumimos una diferencia estadísticamente significativa cuando $p < 0,05$.

El poder pronóstico de factores de riesgo cardiovascular tradicionales y marcadores inflamatorios en la aparición de eventos cardiovasculares y mortalidad fue valorado mediante un modelo multivariable de regresión de Cox. Introducimos en el modelo todas las covariables que en el modelo univariable predecían con una $p < 0,1$ los eventos cardiovasculares. Los coeficientes de regresión y sus desviaciones estandar fueron calculados en un paquete estadístico SPSS 16.0 (Chicago, IL).

4.6.- RESULTADOS

Tras el screening se incluyeron 128 pacientes (78 hombres y 50 mujeres) con una mediana de edad de 68 (11,5) años. Las principales características demográficas, clínicas y analíticas basales se detallan en la tabla 10 y tabla 11. El tiempo medio de seguimiento fue de 67,8 meses. Durante el seguimiento, 4 pacientes se perdieron y 15 (11,7%) fueron incluidos en diálisis.

CAPÍTULO 4: MARCADORES INFLAMATORIOS Y PRONÓSTICO EN PACIENTES CON ERC.

Tabla 10; Factores de riesgo cardiovascular previos a la inclusión en el estudio en la población estudiada.

Variables	
HVI (si/no)	24/104
cTnT (>0,01 ng/ml) (si/no)	20/108
Diabetes (si/no)	41/87
Presión del pulso (mmHg)	78,6±20,2
Previa EC (si/no)	28/100
Microalbuminuria (si/no)	71/57
ICC (si/no)	23/105
EVC (si/no)	20/108
EVP (si/no)	18/110
Riesgo coronario 10 años (%)	15,5±8,2

CAPÍTULO 4: MARCADORES INFLAMATORIOS Y PRONÓSTICO EN PACIENTES CON ERC.

Tabla 11: Características basales demográficas, clínicas y analíticas de la población estudiada.

Variables	
Edad (años)	68 (11,5)
Sexo (H/M)	78/50
Tabaquismo (si/no)	40/88
Ccr (ml/min)	34,8±13,6
Hemoglobina (g/dl)	13,2±1,7
Albumina (g/l)	3,9±0,3
Colesterol (mg/dl)	208.2±41.4
LDL/HDL-colesterol (mg/dl)	128,8±36,8/57,5±21,0
Estatinas (si/no)	47/81
Producto calcio-fósforo (mg/dl)	32,7±7,1
IMC (kg/m ²)	26,6±4,6
hs-PCR (mg/l) (mediana)(rango intercuartil)	3,95(4,95)
Fibrinógeno (mg/dl)	472±160
AEE (si/no)	13/115

CAPÍTULO 4: MARCADORES INFLAMATORIOS Y PRONÓSTICO EN PACIENTES CON ERC.

4.6.1.- Parámetros inflamatorios y mortalidad

Durante el seguimiento, 29 pacientes murieron (22,7%). Las causas de mortalidad fueron en 70% (n=20) causa cardiovascular, 17% (n=5) causa tumoral, 3% (n=1) causa infecciosa y en 10% (n=3) varias causas (figura 9)

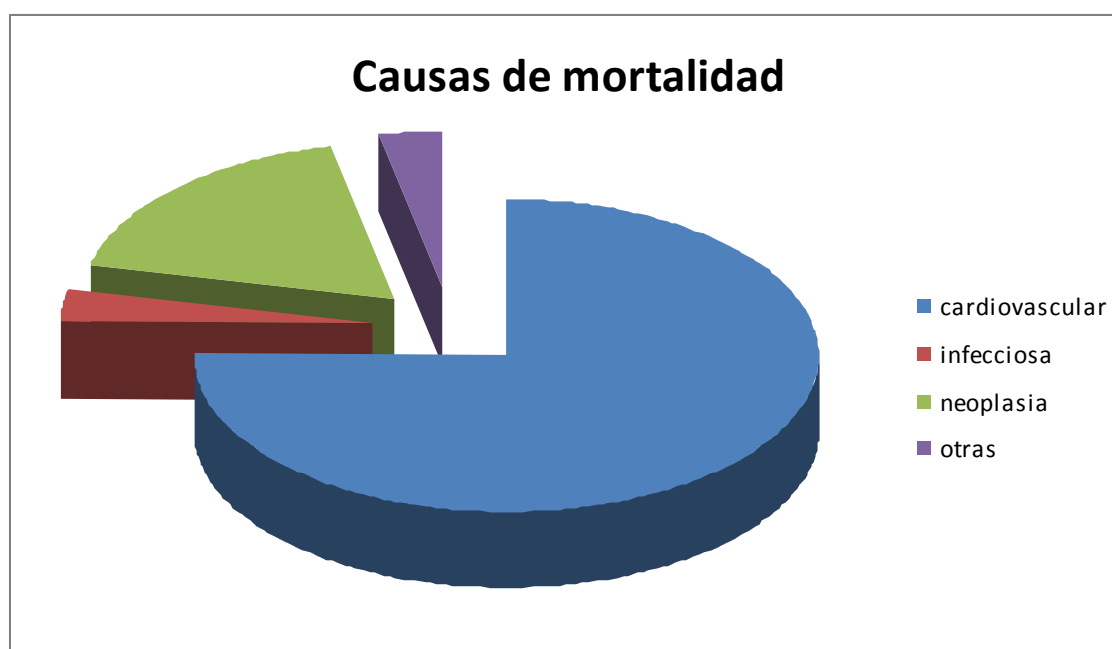


Figura 9: Causas de Mortalidad

La prevalencia de factores de riesgo cardiovasculares tradicionales como: ICC, ECP, arteriopatía periférica, HVI, diabetes, ictus previo, mayor presión del pulso y mayor riesgo coronario según Frammingham fueron significativamente mayores en los pacientes que murieron a lo largo del seguimiento.(Tabla 12). Otras variables como el sexo, creatinina, parámetros lipídicos y PTH no fueron diferentes entre los pacientes que vivieron y los muertos (Tabla 13).

CAPÍTULO 4: MARCADORES INFLAMATORIOS Y PRONÓSTICO EN PACIENTES CON ERC.

Tabla 12: Diferencias significativas entre los pacientes vivos y muertos (análisis univariable).

	Vivos (n=104)	Muertos (n=24)	P
ICC (si/no)	12/92	11/13	0,000
ECP (si/no)	18/86	10/14	0,009
HVI (si/no)	15/89	9/15	0,009
Ictus previo	13/91	7/17	0,043
Diabetes (si/no)	28/76	13/11	0,010
Presión del pulso (mmHg)	67±20	83±19	0,000
Enf vascular periférica (si/no)	11/93	7/17	0,018
Riesgo coronario (10 años)	14,6±8,1	19,3±7,8	0,011

CAPÍTULO 4: MARCADORES INFLAMATORIOS Y PRONÓSTICO EN PACIENTES CON ERC.

Tabla 13: Variables analíticas en el grupo de pacientes vivos y muertos.

	Vivos	Muertos	P
	(n=104)	(n=24)	
Sexo (V/M)	63/41	9/15	Ns
Creatinina (mg/dl)	2,1±1,0	2,4±1,4	Ns
PTH (pg/ml)	158±157	157±126	Ns
Calcio (mg/dl)	9,3±0,8	9,2±0,4	Ns
Fósforo (mg/dl)	3,5±0,7	3,5±0,5	Ns
IMC	27±5	25±3	Ns
LDL/HDL-colesterol (mg/dl)	127±34/57±20	136±46/59±25	Ns
Microalbuminuria (si/no)	58/46	13/11	Ns
Ac urico (mg/dl)	7,7±2,1	7,7±1,9	Ns
Leucocitos (x 10 ³)	7,3±2,4	7,8±2,1	Ns

CAPÍTULO 4: MARCADORES INFLAMATORIOS Y PRONÓSTICO EN PACIENTES CON ERC.

En modelo univariable, los diferentes percentiles de fibrinógeno predijeron la mortalidad general ($p=0,001$), ver Figura 10

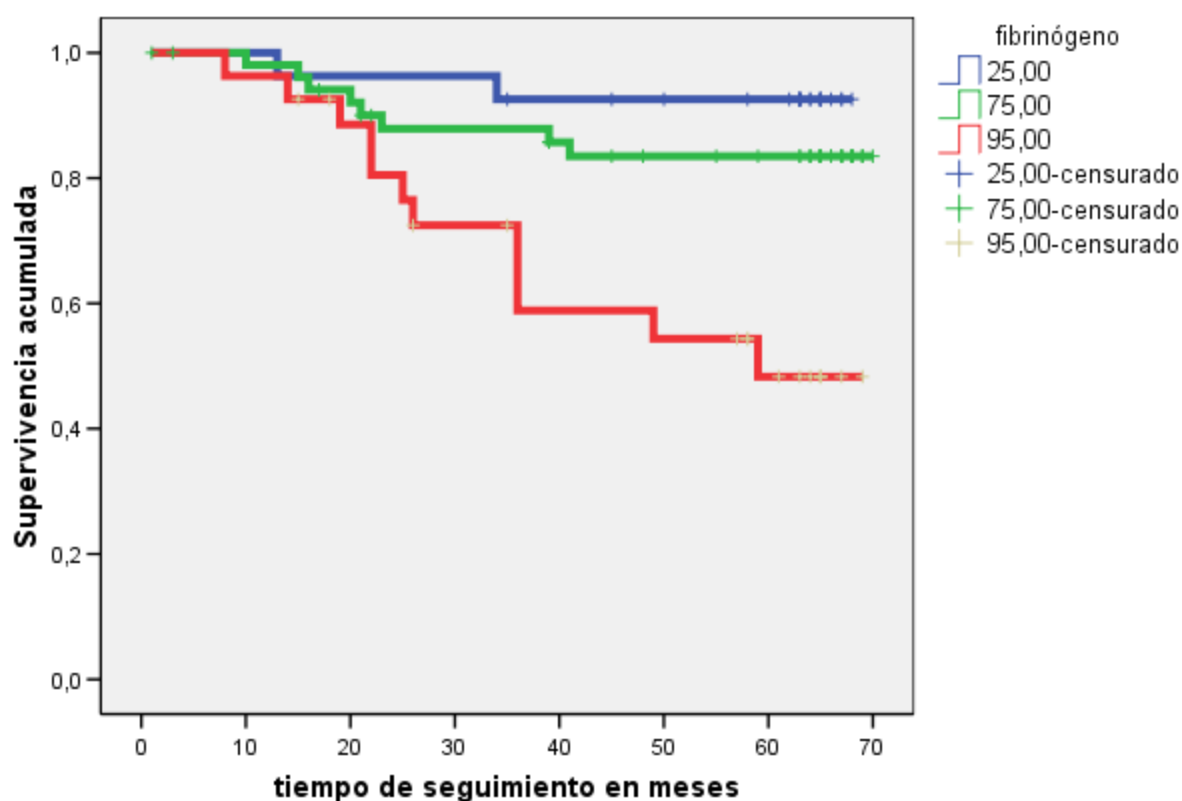


Figura 10 : Fibrinógeno sérico y supervivencia. Log rank: 14,46, $p=0,001$. Percentiles: percentil 25 (273-357 mg/dl), percentil 75:358-540 mg/dl y percentil 95: 541-1000 mg/dl.

CAPÍTULO 4: MARCADORES INFLAMATORIOS Y PRONÓSTICO EN PACIENTES CON ERC.

Los valores de PCR mayores de 3 mg/l predicen la mortalidad en pacientes con ERC ($p=0,004$) (Figura 11)

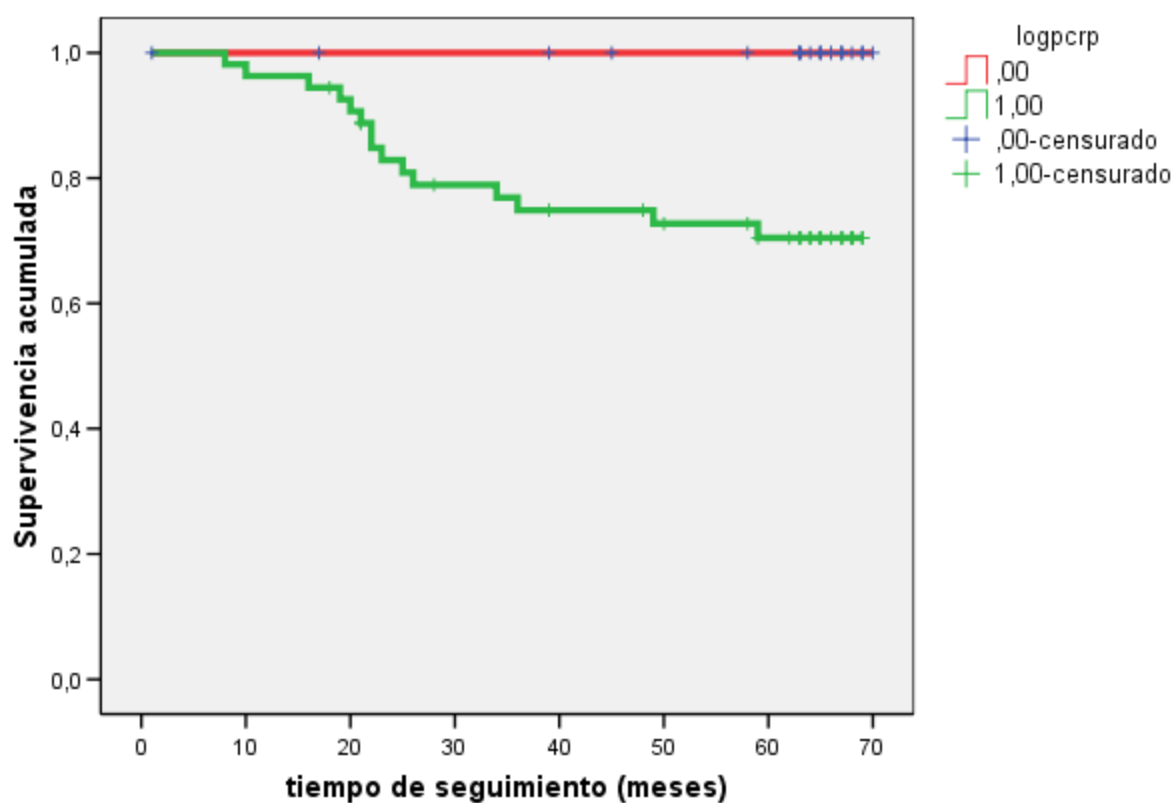


Figura 11: Supervivencia según niveles de log PCR. Log rank: 8,20, $p=0,004$

0: PCR menor de 3 mg/l, 1: PCR > 3 mg/l.

CAPÍTULO 4: MARCADORES INFLAMATORIOS Y PRONÓSTICO EN PACIENTES CON ERC.

Los diferentes percentiles de la edad también predicen mortalidad en esta población, $p=0,003$ (figura 12).

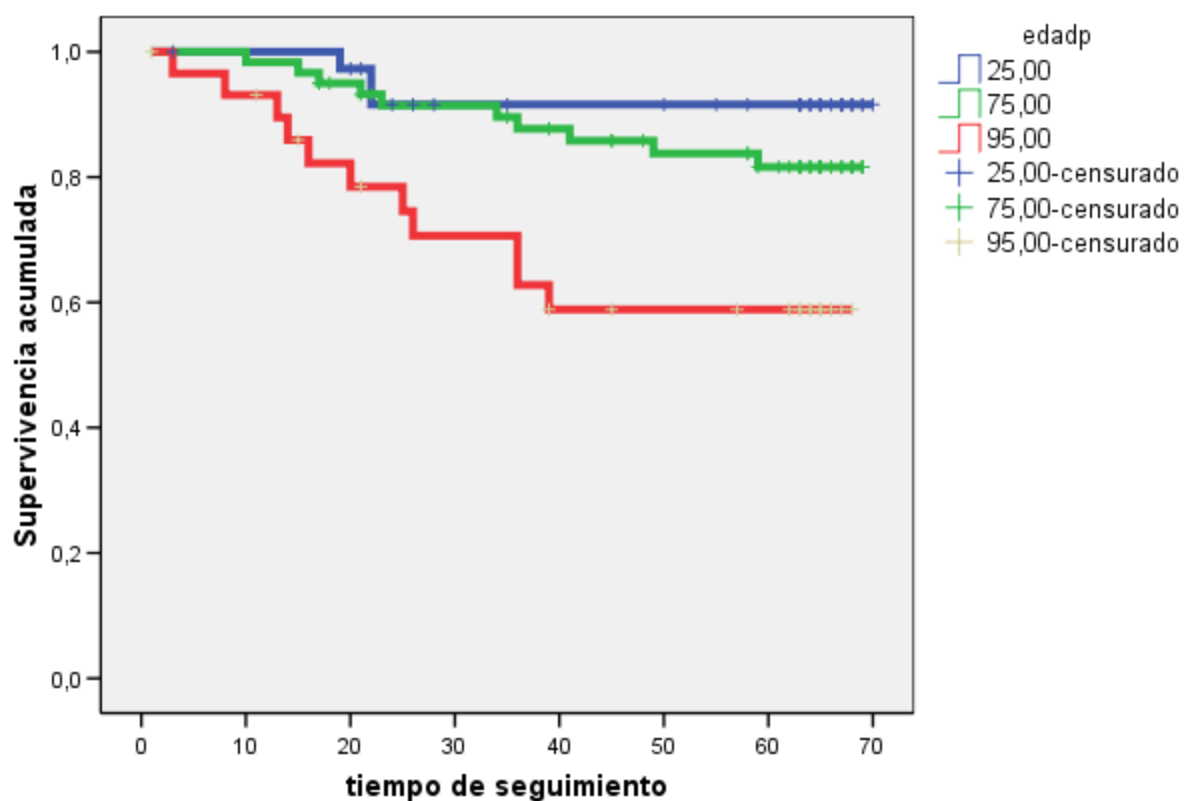


Figura 12 : Edad y mortalidad .Log rank: 11,83, $p=0,003$. Percentiles: percentil 25: 18-65 años, percentil 75: 66-76 años y percentil 95: 77-61 años.

CAPÍTULO 4: MARCADORES INFLAMATORIOS Y PRONÓSTICO EN PACIENTES CON ERC.

La anemia, con cifras de hemoglobina entre 10,2 y 11,8 g/dl se asoció con un aumento de la mortalidad en pacientes estables con ERC ($p=0,019$) (ver Figura 13)

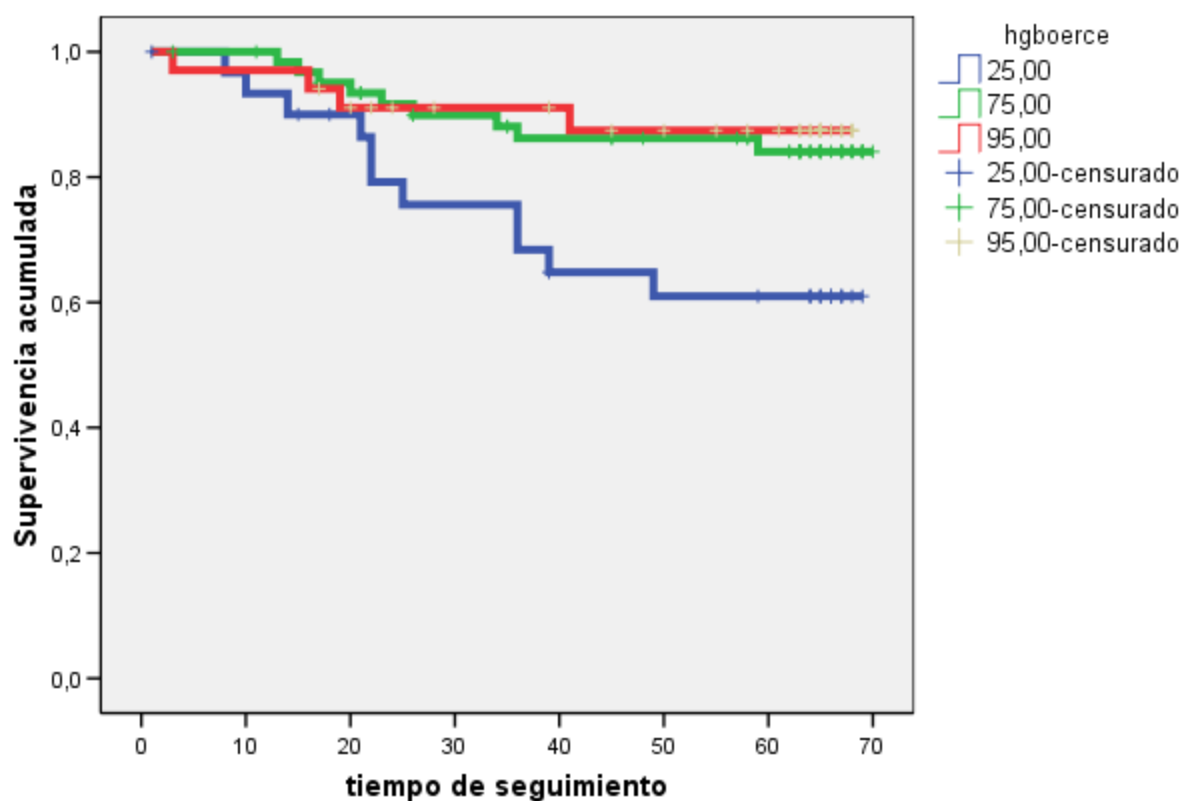


Figura 13: Hemoglobina y mortalidad en pacientes con ERC. Log rank: 7,93, $p=0,019$. Percentiles: percentil 25: 10,2-11,8 g/dl, percentil 75: 11,8-14,3 g/dl, percentil 95: 14,3-16,3 g/dl.

CAPÍTULO 4: MARCADORES INFLAMATORIOS Y PRONÓSTICO EN PACIENTES CON ERC.

Las concentraciones de cTnT por encima de 0,01 ng/ml supusieron una mayor mortalidad ($p < 0,00$) (Figura 14).

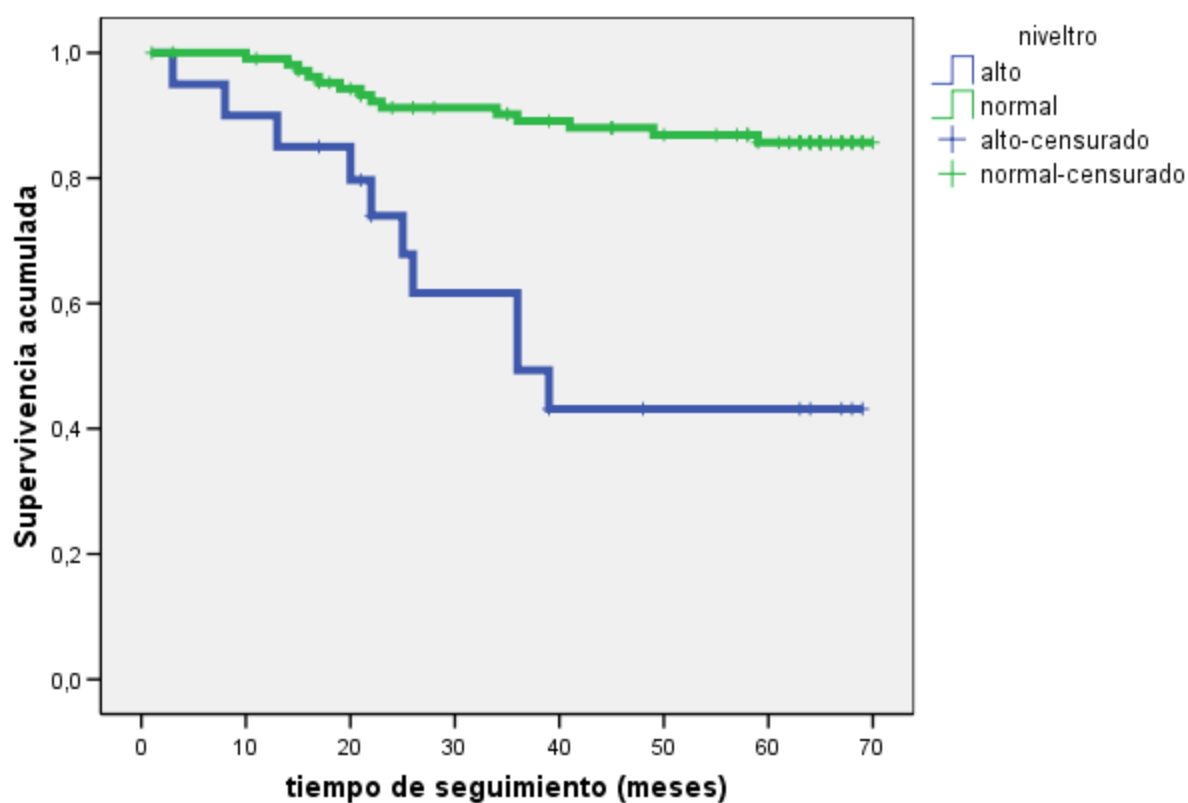


Figura 14: Troponina T cardíaca y mortalidad en pacientes con ERC. Log rank: 19,88, $p < 0,000$. Nivel tro: Niveles alto $> 0,01$ ng/ml, normal $< 0,01$ ng/ml.

CAPÍTULO 4: MARCADORES INFLAMATORIOS Y PRONÓSTICO EN PACIENTES CON ERC.

La insuficiencia renal avanzada con $CCr < 30$ ml/min supuso mayor mortalidad en análisis univariable sin ajustar para el resto de los parámetros ($p=0,036$). (Figura 15)

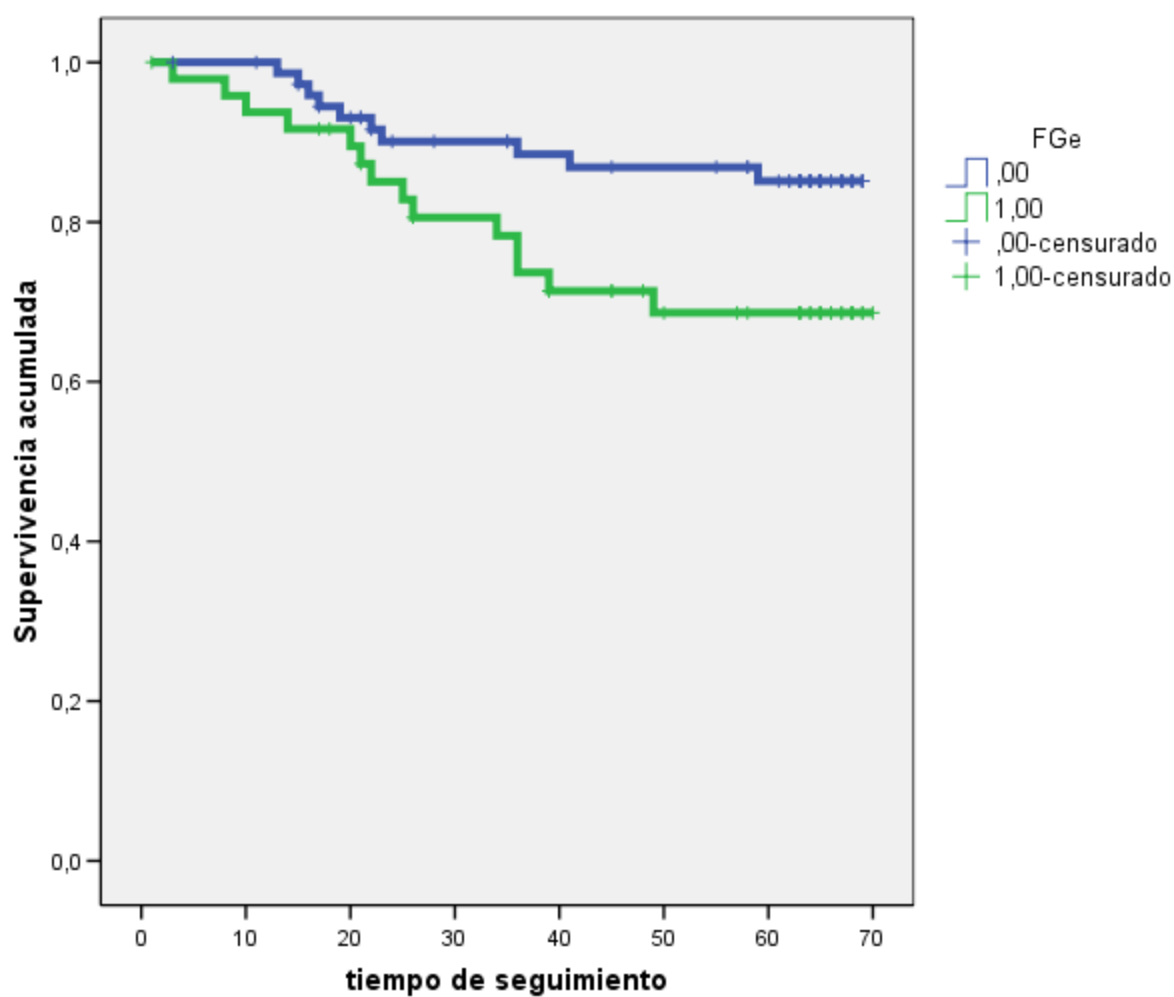


Figura 15: Mortalidad y función renal. Log rank: 4,41, $p=0,036$. 0= $CCr \geq 30$ ml/min y 1: $CCr < 30$ ml/min

CAPÍTULO 4: MARCADORES INFLAMATORIOS Y PRONÓSTICO EN PACIENTES CON ERC.

Sin embargo, cuando introducimos todas las variables en modelo de regresión de Cox, sólo la edad, insuficiencia cardiaca previa, PCR y fibrinógeno sérico mantuvieron su poder predictivo independiente de mortalidad. Este modelo fue ajustado para la función renal, resto de parámetros inflamatorios, anemia y factores de riesgo cardiovasculares tradicionales. (HR para fibrinógeno 1.45 (1,04-1,50), $p=0,0069$ and HR for hs-PCR 3,48 (1,53-7,89), $p=0,028$) (Tabla 14).

Tabla 14: Análisis de regresión de Cox . Variables predictivas de mortalidad.

	Unidades de aumento	HR (IC 95%)	P
Edad (años)	1 año	1,01 (1,00-1,10)	0,0450
Insuficiencia cardiaca congestiva	Si/no	3,50 (1,10-11,17)	0,0370
Hs-PCR (mg/l)	1 mg/l	3,48 (1,53-7,89)	0,0028
Fibrinógeno sérico(mg/dl)	100 mg/dl	1,45 (1,04-1,50)	0,0069

4.6.2.- Parámetros inflamatorios y eventos cardiovasculares no fatales.

Durante el estudio 50 pacientes tuvieron un evento cardiovascular. Los eventos cardiovasculares fueron: 22% (n=11) infarto agudo de miocardio, 38% (n=19) insuficiencia cardiaca congestiva, 18%(n=6), angor inestable, 4% (n=2) arritmias con alteraciones hemodinámicas, 18% (n=9) trombosis de arterias principales de extremidades inferiores que requirieron intervención quirúrgica y 6%(n=3) accidente cerebrovascular (Figura 16).

CAPÍTULO 4: MARCADORES INFLAMATORIOS Y PRONÓSTICO EN PACIENTES CON ERC.

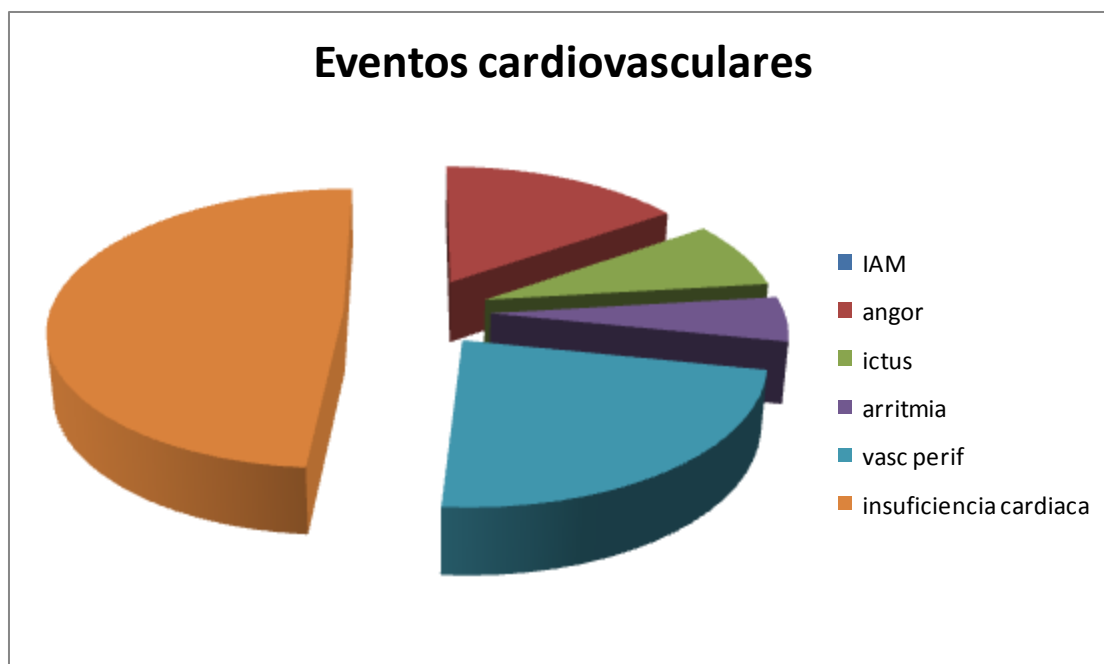


Figura 16: Tipo de eventos cardiovasculares en la población estudiada

En el análisis univariable la edad, marcadores inflamatorios, troponina T cardiaca, anemia, función renal y factores de riesgo cardiovasculares tradicionales fueron significativamente diferentes en pacientes que habían sufrido un evento con respecto a los que no tuvieron un evento cardiovascular (Tabla 15)

CAPÍTULO 4: MARCADORES INFLAMATORIOS Y PRONÓSTICO EN PACIENTES CON ERC.

Tabla 15: Variables predictivas de eventos cardiovasculares (análisis univariable)

	Eventos (n=48)	No Eventos (n=80)	P
Edad (años)	72,7±7,5	65,6±12,1	0,000
hsPCR (mg/l)	27,9±50,4	5,8±8,7	0,004
Fibrinógeno (mg/dl)	535±184	428±123	0,000
Albumina (g/dl)	3,85±0,33	3,99±0,35	0,024
Presión del pulso (mmHg)	78,0±20,3	64,8±19,1	0,000
Hemoglobina (g/dl)	12,7±1,8	13,5±1,6	0,013
Riesgo Frammingham	19,1±6,9	13,4±8,2	0,000
Insuficiencia cardiaca (si/no)	17/31	6/74	0,000
Cardiopatía isquémica (si/no)	20/28	8/72	0,000
Niveles cTnT(>0,01/<0,01)	14/34	6/74	0,001
Diabetes (si/no)	21/27	20/60	0,028
AP (si/no)	12/36	6/74	0,006
HVI (si/no)	14/34	10/70	0,019

CAPÍTULO 4: MARCADORES INFLAMATORIOS Y PRONÓSTICO EN PACIENTES CON ERC.

En modelo multivariable de Cox, la PCR, edad, troponina T y coronariopatía previa fueron las variables predictivas de eventos cardiovasculares en un modelo ajustado para edad, anemia, función renal y parámetros inflamatorios. Sin embargo, el fibrinógeno sérico perdió su valor predictivo en el modelo multivariable (Tabla 16).

Tabla 16: Variables predictivas en modelo multivariable de aparición de eventos cardiovasculares.

	HR (IC 95%)	P
Edad (años)	1,06 (1,01-1,11)	0,016
Log PCR (mg/l)	2,80 (1,60-4,90)	0,0003
cTNT (µg/l)	1,21 (1,04-1,40)	0,0121
Coronariopatía previa	2,67 (1,28-5,54)	0,0083

4.7.- DISCUSIÓN

En nuestro estudio, el fibrinógeno sérico y la PCR son predictores independientes de mortalidad en pacientes con ERC estadios 3 y 4. Esta relación fue independiente de otros factores demográficos, cardiovasculares y del grado de disfunción renal. Los niveles elevados de PCR pero no los de fibrinógeno sérico fueron independientes en la predicción de eventos cardiovasculares después de ajustar para el resto de los factores en esta población.

El objetivo en la última década en relación al riesgo cardiovascular y mortalidad de pacientes con ERC ha sido identificar factores o biomarcadores que puedan señalar a los pacientes con mayor riesgo y por lo tanto que se beneficien de una prevención precoz. Recientemente, se han identificado

CAPÍTULO 4: MARCADORES INFLAMATORIOS Y PRONÓSTICO EN PACIENTES CON ERC.

numerosos biomarcadores como predictores de pronóstico en pacientes con ERC. Como hemos reflejado en la introducción, los marcadores inflamatorios se han identificado en numerosos estudios, como predictores de pronóstico en este grupo poblacional. Sin embargo, algunos de ellos como las citoquinas proinflamatorias son difíciles de medir de forma rutinaria, los métodos de medición son caros y al ser contrabalanceadas por citoquinas proinflamatorias, su fiabilidad respecto a la valoración del estado inflamatorio no es muy exacta. Muchos artículos publicados han mostrado que la PCR puede predecir mortalidad tanto en población general, tras trasplante renal, en pacientes en diálisis peritoneal, en hemodiálisis y más recientemente en pacientes con ERC estadios 3 y 4^{13,76,139}.

El fibrinógeno sérico es un predictor de eventos cardiovasculares en población general y en un metaanálisis realizado se ha mostrado una fuerte relación entre este elemento de la cascada de coagulación y complicaciones cardiovasculares en pacientes con cardiopatía isquémica. Las concentraciones plasmáticas del fibrinógeno pueden verse influenciadas por factores de riesgo cardiovascular convencionales como tabaquismo, hipertensión y diabetes²¹⁸ y por factores de riesgo emergentes como inflamación²¹⁹. Por lo tanto, el fibrinógeno además de ser por si mismo un factor de riesgo, se une a otros factores que promueven aterosclerosis. Si el fibrinógeno sérico predice mortalidad global y enfermedad cardiovascular en pacientes con ERC, ha sido pobremente estudiado. Zocalli y cols estudiaron 192 pacientes en HD seguidos durante 34 meses y mostraron que el fibrinógeno era un predictor de riesgo independiente para mortalidad global y cardiovascular²²⁰. Recientemente, Weiner y cols han confirmado que el fibrinógeno predice independientemente eventos cardiacos y mortalidad en pacientes con ERC estadios 3 y 4²²¹. Además, otro grupo ha publicado que un conjunto de marcadores inflamatorios como la albúmina, fibrinógeno sérico y conteaje leucocitario se asocian con un aumento de eventos cardiovasculares y mortalidad²²². Nuestros datos también confirman que el fibrinógeno sérico predice de forma independiente todas las causas de mortalidad en pacientes con ERC estadios 3-4, pero no es predictivo de eventos cardiovasculares no fatales.

CAPÍTULO 4: MARCADORES INFLAMATORIOS Y PRONÓSTICO EN PACIENTES CON ERC.

4.8.- CONCLUSIONES

- Dos marcadores inflamatorios como son la PCR y el fibrinógeno sérico predicen la mortalidad global en pacientes con ERC.
- Sin embargo, solo los niveles de PCR mantienen su poder predictivo en el riesgo cardiovascular, mientras que el fibrinógeno sérico pierde su poder en el modelo multivariable..

EFECTO ANTI-INFLAMATORIO DE LAS ESTATINAS

CAPÍTULO 5: EFECTO ANTIINFLAMATORIO DE LAS ESTATINAS

CAPÍTULO 5: EFECTO ANTIINFLAMATORIO DE LAS ESTATINAS

5.1.-OBJETIVO:

Analizar el efecto antiinflamatorio de atorvastatina en pacientes estables con ERC no en diálisis.

5.2.- PACIENTES Y MÉTODOS

Se incluyeron sesenta y seis pacientes con ERC seguidos en consultas externas de nefrología con un CCr estimado según Cockroff-Gault menor de 90 ml/min y mayor o igual de 15 ml/min (estadios DOQI 2-4).

Los criterios de exclusión fueron los siguientes:

- LDL-colesterol en ayunas menores de 100 mg/dl y mayores de 200 mg/dl
- enfermedad hepática, cardiovascular, infecciosa o sistémica activa
- evento cardiovascular u hospitalización de cualquier causa en los 3 meses previos a la inclusión en el estudio
- toma de estatinas en las 4 semanas previas a la inclusión en el estudio.

Todos los pacientes que cumplieron los criterios de inclusión (n=66) fueron randomizados en dos grupos, según una aleatorización (2:1): grupo A: grupo tratamiento, que incluyó a 44 pacientes que recibieron 20 mg de atorvastatina /día durante 6 meses; grupo B: grupo control que incluyó 22 pacientes que no recibieron estatinas y siguieron tomando su medicación estándar habitual.

Respecto a la medicación concomitante que recibían los pacientes: Cincuenta y cinco (83%) de 66 pacientes estaban recibiendo bloqueantes del sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA) y sus dosis no se modificaron durante el tiempo de seguimiento.

Se obtuvieron muestras de sangre venosa que fueron obtenidas antes y después de seis meses de tratamiento con atorvastatina y fueron almacenadas y congeladas a -80 ° C.

Se analizaron variables estándar: creatinina sérica, colesterol total, HDL-colesterol, LDL-colesterol, y triglicéridos séricos por medio de métodos enzimáticos estándar. El Ccr fue estimado por la fórmula de Cockroft-Gault. La proteína C-reactiva y las citoquinas inflamatorias se midieron según se

CAPÍTULO 5: EFECTO ANTIINFLAMATORIO DE LAS ESTATINAS

describen en apartados anteriores. El activador tisular del plasminógeno (t-PA) y la actividad del inhibidor del activador del plasminógeno tipo 1 (PAI-1) se evaluaron mediante un inmunoensayo utilizando kits comerciales.

5.3.-ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Los valores se expresan como media \pm DE o mediana (rango intercuartil: percentil 75-percentil 25) según tengan o no distribución normal. El test de Kolmogorov-Smirnov se utilizó para analizar la distribución de normalidad de los parámetros analizados. Para medir las diferencias basales con respecto a los 6 meses se utilizó el test de Chi cuadrado o test de t student según las variables fueran cualitativas o cuantitativas. El test de Mann-Whitney se utilizó para variables no paramétricas. Para ver la correlación entre los parámetros lipídicos e inflamatorios se utilizó el test de correlación de Spearman. Se consideró una p estadísticamente significativamente con valores menores de 0,05.

5.4.- RESULTADOS

3 pacientes fueron excluidos por pérdida de seguimiento. En la Tabla 17 se muestran las características basales de los pacientes con ERC que se randomizaron, no encontrando diferencias significativas entre ambos grupos en ninguna de las variables analizadas basalmente.

CAPÍTULO 5: EFECTO ANTIINFLAMATORIO DE LAS ESTATINAS

Tabla 17.- Características clínicas de los pacientes con ERC basalmente.

	Grupo A (n=44)	Grupo B(n=19)
Edad (años)	66.2 ± 13.6	70.0±14.3
Sexo (M/F)	27/17	13/6
Etiología		
Glomerular	2	4
Tubulointerstitial	8	4
Vascular	18	8
poliquistosis	5	0
Diabetes	2	1
No filiada	9	2
Enfermedad coronaria (si/no)	1/43	1/19
Diabetes mellitus(s/n)	8/36	3/19
Enfermedad Cerebrovascular (s/n)	2/42	0/19
AP (si/n)	7/37	0/19
Colesterol total (mg/dl)	229.4±24.7	221.6±37.2
LDL-colesterol (mg/dl)	147.1±20.2	137.1±32.2
HDL-colesterol (mg/dl)	56.1±19.0	60.1±11.2
Triglicéridos (mg/dl)	145.6±67.3	121.5±33.6

Tras 6 meses de tratamiento con 20 mg de atorvastatina, el colesterol total y LDL-colesterol descendieron significativamente ($p<0,000$ y $p=0,001$, respectivamente) (Tabla 18). Estos parámetros no se modificaron en los pacientes del grupo B.

CAPÍTULO 5: EFECTO ANTIINFLAMATORIO DE LAS ESTATINAS

Tabla 18.-Función renal y parámetros lipídicos en ambos grupos de pacientes.

	Grupo A		Grupo B	
	basal	6 meses	Basal	6 meses
Ccr(ml/min)	42,8±24,9	41,4±21,7	44,2±25,9	42,9±23,8
Colesterol (mg/dl)	229,4±24,7	178,4±30,1*	221,6±37,2	213,1±31,6
LDL-c (mg/dl)	147,1±20,2	100,6±25,0**	137,1±32,2	125,5±29,1
HDL-c (mg/dl)	56,3±19,4	55,5±18,5	60,1±11,2	62,3±11,3
Triglicéridos (mg/dl)	146±67	124±58	122±34	128±51

* t de Student para datos pareados, $p < 0,000$; ** $p = 0,001$

La PCR disminuyó significativamente en los pacientes que recibieron tratamiento con atorvastatina ($p = 0,015$), sin modificarse en los pacientes del grupo B.(Tabla 19)

CAPÍTULO 5: EFECTO ANTIINFLAMATORIO DE LAS ESTATINAS

Tabla 19 : Parámetros inflamatorios y de fibrinólisis en ambos grupos de pacientes (grupo A: pacientes tratados con atorvastatina, grupo B: sin estatinas).

GRUPO A			GRUPO B	
	Basal	6 meses	Basal	6 meses
PCR (mg/l)	4,1 (2,5-7,1)	2,9 (1,7-5,0)*	5,0(3,1-8,4)	4,5 (2,0-6,6)
IL-1 β (pg/ml)	1,9 \pm 0,7	1,2 \pm 0,7**	1,5 \pm 0,5	1,3 \pm 0,4
TNF α (pg/ml)	6,0 \pm 2,7	4,7 \pm 2,4***	7,5 \pm 2,5	7,0 \pm 3,0
IL-6 (pg/ml)	5,4 \pm 3,0	5,1 \pm 2,6	6,5 \pm 4,3	6,2 \pm 3,4
Fibr (mg/dl)	399,4 \pm 76,9	400,6 \pm 79,5	413,1 \pm 93,1	369,6 \pm 74,1
t-PA (UI/ml)	0,26(0,24-0,28)	0,26(0,25-0,28)	0,21(0,20-0,24)	0,21(0,20-0,22)
PAI-1 (UI/ml)	6,8(3,4-14,5)	7,2(2,7-14,8)	6,6(2,0-15)	7,0(3,6-12,4)

*Test Mann-Whitney, $p=0,015$; ** T de Student para datos pareados, $p=0,001$,

***t de Student para datos pareados, $p=0,046$.

Los cambios en la PCR y el descenso de colesterol total no se correlacionaron a lo largo del estudio, sugiriendo que la atorvastatina disminuye la inflamación de manera independiente con respecto a la disminución de lípidos. Estos hallazgos se corroboran con la disminución de otros marcadores inflamatorios en el grupo A como la IL-1 β y TNF α ($p=0,001$ y $p=0,046$, respectivamente). La disminución de la IL-6 en el grupo tratado con atorvastatina no fue estadísticamente significativa (Tabla 19). Tampoco se modificaron las concentraciones de fibrinógeno ni los parámetros de fibrinólisis como el t-PA y PAI-1 (tabla 19).

La función renal no se modificó durante los 6 meses de tratamiento (Tabla 18).

CAPÍTULO 5: EFECTO ANTIINFLAMATORIO DE LAS ESTATINAS

5.5.- DISCUSIÓN

Los efectos pleiotrópicos de las estatinas, independientemente de su efecto reductor lipídico, tienen importantes implicaciones clínicas^{223,224,225,226,227,228}. Se piensa que los efectos antiinflamatorios sobre la estabilización de la placa aterosclerótica y la mejoría de la función endotelial, son los responsables de la reducción de mortalidad cardiovascular que ofrecen estos fármacos en la población general²²⁹. Los pacientes con ERC, incluso en estadios iniciales tienen un mayor riesgo de enfermedad cardiovascular y algunos hallazgos recientes sugieren que el aumento de inflamación y del estrés oxidativo pueden tener un papel primordial en el aumento de la carga cardiovascular de estos pacientes²³⁰. Sin embargo aunque las estatinas reducen la incidencia de eventos cardiovasculares en pacientes con diabetes mellitus tipo 2²³¹, estos resultados no se han confirmado en dos estudios realizados en población en hemodiálisis^{232, 233}. En la literatura hay algunos estudios que describen el efecto de las estatinas en los niveles séricos de PCR en pacientes con ERC en diálisis. Ichihara y cols mostraron que la fluvastatina a dosis de 20 mg/día durante 24 semanas reducía significativamente la PCR²³⁴. Chang y cols¹⁷³ mostraron resultados similares en un estudio con simvastatina 20 mg/día durante 8 semanas, y Vernagiones con 10 mg de atorvastatina durante 6 meses¹⁷⁴. Nuestro trabajo describe el impacto de atorvastatina en estadios de ERC menos avanzados. Panichi y cols¹⁷⁵ describieron que la simvastatina tenía efectos antiinflamatorios en pacientes con ERC no en diálisis. Nuestro estudio corrobora estos resultados²³⁵, demostrando que dosis de 20 mg de atorvastatina disminuyen parámetros inflamatorios como PCR, IL-1 β y TNF α independientemente de la reducción de los parámetros lipídicos. Nuestros datos confirman una estrecha correlación entre PCR e IL-6 ($r=0,519$, $p=0,001$), sin embargo el descenso de IL-6 en los pacientes del grupo A no fue estadísticamente significativo. La IL-6 es un importante regulador de la expresión de PCR en el hígado, pero no es el único regulador. Es probable que otras citoquinas como la IL-1 β y TNF- α puedan estar implicadas en la regulación de la síntesis de PCR. Una explicación alternativa entre los hallazgos discordantes entre los niveles de PCR e IL-6 podría ser debido a que

CAPÍTULO 5: EFECTO ANTIINFLAMATORIO DE LAS ESTATINAS

la IL-6 presenta una vida media más corta (2-4 horas) y mayor variabilidad diurna que la PCR (24 horas).

La alteración de los parámetros de fibrinólisis se ha implicado como un factor de riesgo de complicaciones cardiovasculares isquémicas. Además, se ha especulado que el desarrollo de eventos aterotrombóticos en pacientes en hemodiálisis se debe en parte a alteraciones de la fibrinólisis. Existen pocos datos sobre parámetros de fibrinólisis en pacientes con ERC no en diálisis. Lottermoser y cols²³⁶ demostraron que pacientes que están en tratamiento con diálisis tenían una alteración del sistema fibrinolítico con t-PA disminuido y tasas de PAI-1 similares a pacientes con función renal normal. Sin embargo, no encontraron diferencias significativas entre los pacientes con función renal normal y función renal alterada (crp entre 1,3 y 6,5mg/dl) que no estaban en diálisis. Varios estudios clínicos y experimentales han mostrado que las estatinas producen efectos favorables en los parámetros trombóticos^{237, 238, 239}. Las estatinas disminuyen la actividad procoagulante en varias fases de la cascada de la coagulación. En algunos trabajos realizados en pacientes en diálisis peritoneal, las estatinas reducen el fibrinógeno y alteran los niveles y actividad de t-PA y PAI-1^{240,241}. No existen datos disponibles actuales del efecto de estatinas en la fibrinólisis de los pacientes con ERC no en diálisis. Nosotros mostramos que en este grupo poblacional el tratamiento con atorvastatina durante 6 meses no modifica el fibrinógeno sérico, ni las concentraciones de t-PA y PAI-1.

A pesar de este efecto beneficioso de las estatinas sobre parámetros inflamatorios, no se ha visto que tenga ninguna repercusión en la reducción del riesgo cardiovascular en estudios realizados en pacientes en diálisis^{232,233}. Ni el estudio 3D, ni el estudio AURORA, evidenciaron que el tratamiento con estatinas (atorvastatina y rosuvastatina) redujera los eventos cardiovasculares en pacientes en diálisis. Recientemente y en población general con concentraciones de PCR ≥ 2 mg/l, se ha demostrado que el tratamiento con rosuvastatina reduce el riesgo cardiovascular en un 44%²⁴². Quedamos pendientes de estudios como el SHARP realizado en pacientes con ERC, para

CAPÍTULO 5: EFECTO ANTIINFLAMATORIO DE LAS ESTATINAS

ver si la intervención temprana con estatinas en estadios precoces reduce el riesgo cardiovascular, como lo ha demostrado en la población general.

5.6.-CONCLUSIONES

- El tratamiento con atorvastatina durante 6 meses en pacientes con ERC no en diálisis, reduce el colesterol total y LDL-colesterol y disminuye la inflamación
- El tratamiento con atorvastatina no modifica los parámetros del sistema fibrinolítico en pacientes con ERC.

**Efecto antinflamatorio de un
bloqueante de un antagonista del
receptor de angiotensina:
olmesartan**

CAPITULO 6: EFECTO ANTIINFLAMATORIO DE BLOQUEANTES DEL SRAA

CAPITULO 6: EFECTO ANTIINFLAMATORIO DE BLOQUEANTES DEL SRAA

6.1.- OBJETIVO:

Analizar el efecto de olmesartan, que es un antagonista del receptor de la angiotensina (ARA 2), en los parámetros inflamatorios y en la resistencia a la insulina, en una población de pacientes estables con ERC.

6.2.- MATERIAL Y MÉTODOS

Se incluyeron 52 pacientes con una edad entre 36 y 86 años, estables con ERC estadios 3 y 4 y con PA > o igual a 130/85 mm Hg.

Los criterios de exclusión fueron los siguientes:

- pacientes diabéticos
- tratamiento previo con bloqueantes del SRAA (IECAs o ARA2) los 3 meses previos a la inclusión en el estudio
- creatinina sérica mayor de 4 mg/dl.
- infección activa durante los tres meses previos a la inclusión del estudio
- insuficiencia hepática evidenciada por incremento de transaminasas dos veces por encima del nivel considerado como normal.

Tras la inclusión en el estudio, los pacientes firmaron el consentimiento informado, y recibieron olmesartan en dosis de 40 mg/día durante un periodo de 4 meses. No estaban permitidos cambios en la medicación concomitante: estatinas, antiagregantes y otros antihipertensivos durante los 4 meses que duró el estudio.

Se realizó un examen físico que incluyó toma de PA sistólica y diastólica, peso, talla y medida de la circunferencia de cintura. Se recogieron variables demográficas: edad, sexo, y los antecedentes de riesgo cardiovascular de los pacientes: diabetes, cardiopatía isquémica, enfermedad cerebral vascular y enfermedad arterial periférica. Además se recogieron datos sobre medicación concomitante: otros antihipertensivos no bloqueantes del sistema renina-angiotensina- aldosterona, estatinas y antiagregantes plaquetarios.

CAPITULO 6: EFECTO ANTIINFLAMATORIO DE BLOQUEANTES DEL SRAA

Se midieron las siguientes variables analíticas basalmente y a los 4 meses del tratamiento con olmesartan: ácido úrico, hemoglobina, parámetros de función renal: creatinina, cistatina C y filtrado glomerular estimado según MDRD-4; y parámetros inflamatorios: proteína C reactiva de alta sensibilidad (hsPCR), fibrinógeno sérico, IL-6, IL-1 β ., TNF- α y adipocitoquinas (leptina y adiponectina) e insulinemia. La albuminuria fue medida en orina recolectada durante 24 horas. La insulina se determinó mediante un radioinmunoensayo. La resistencia a la insulina fue calculada usando el índice de HOMA ²⁴³, basado en niveles de insulina y glucemia basales y según la fórmula :

Indice HOMA: $\frac{I \times G}{22,5}$, donde I: insulina, G: glucemia

Se consideró un índice HOMA anormal cuando era superior a 3,8 μ U/ml x mmol/L, según estudios en población de referencia²⁴⁴.

Las interleuquinas y PCR fueron medidas según la técnica comentada en el subestudio realizado con estatinas. Para la medición de adipocitoquinas se utilizó un test de inmunoensayo.

El análisis estadístico fue similar al realizado en el subestudio de las estatinas.

6.3.- RESULTADOS

La etiología de la ERC se muestra en la Figura 17. 49 pacientes completaron el estudio. Tres pacientes lo abandonaron: uno por intolerancia gastrointestinal a olmesartan, otro por deterioro brusco de función renal debido a un ateroembolismo espontáneo y el tercero por pérdida de seguimiento.

CAPITULO 6: EFECTO ANTIINFLAMATORIO DE BLOQUEANTES DEL SRAA

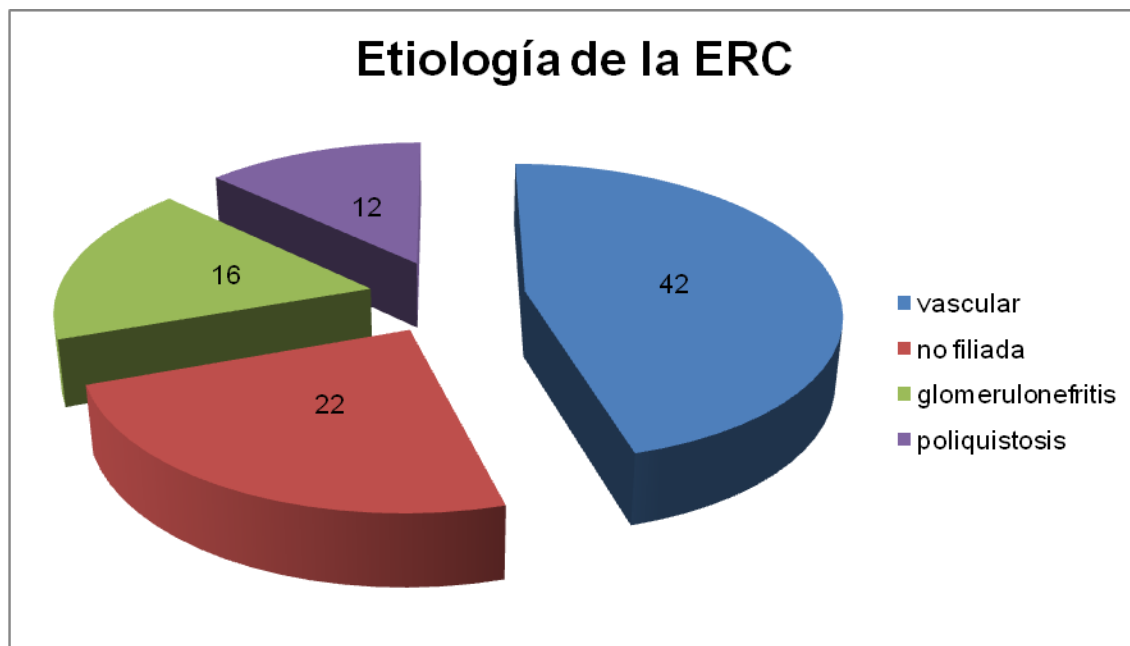


Figura 17: Etiología de la ERC

Respecto a la medicación concomitante que recibían los pacientes, ésta viene reflejada en la Figura 18

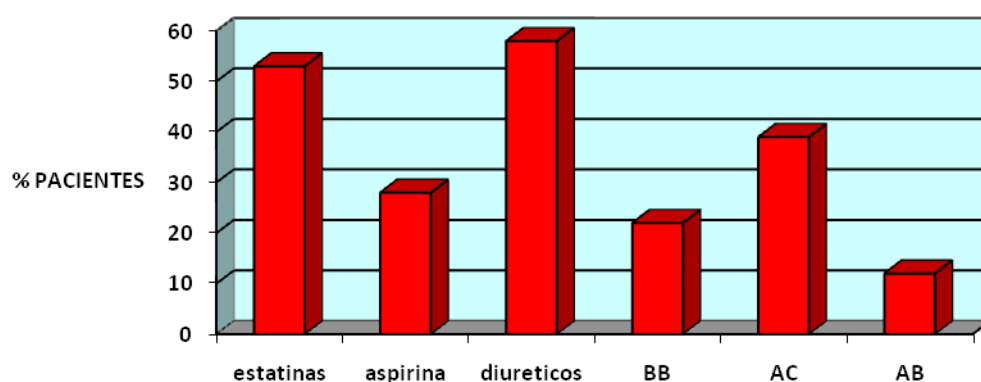


Figura 18: Medicación concomitante que recibían los pacientes

CAPITULO 6: EFECTO ANTIINFLAMATORIO DE BLOQUEANTES DEL SRAA

En los pacientes con ERC, los niveles de leptina se correlacionaron positivamente con el IMC ($r = 0.411$, $P < 0.01$), circunferencia de la cintura ($r = 0.377$, $p < 0.05$), e insulinemia ($r = 0.29$, $P < 0.05$; figura 19). La leptina también se correlacionó positivamente con la IL-6 ($r = 0.40$, $P < 0.01$). Por el contrario, la adiponectina se correlacionó inversamente con el IMC ($r = -0.371$, $P < 0.05$), circunferencia de la cintura ($r = -0.326$, $P < 0.05$), y niveles de insulina ($r = -0.29$, $P < 0.05$); (Figura 20)

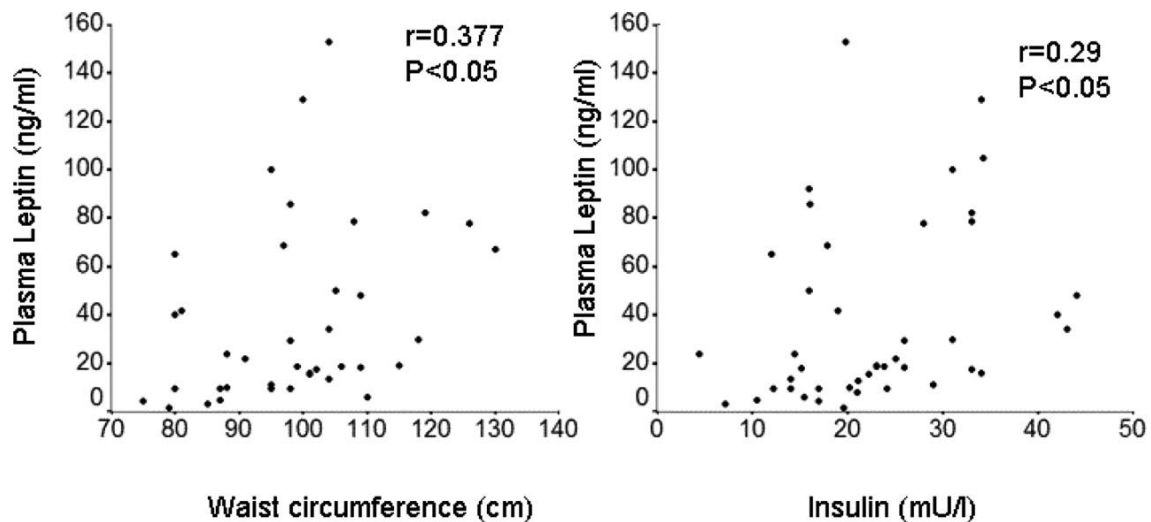


Figura 19: Relación entre leptina e insulinemia y circunferencia de la cintura en 52 pacientes con ERC

CAPITULO 6: EFECTO ANTIINFLAMATORIO DE BLOQUEANTES DEL SRAA

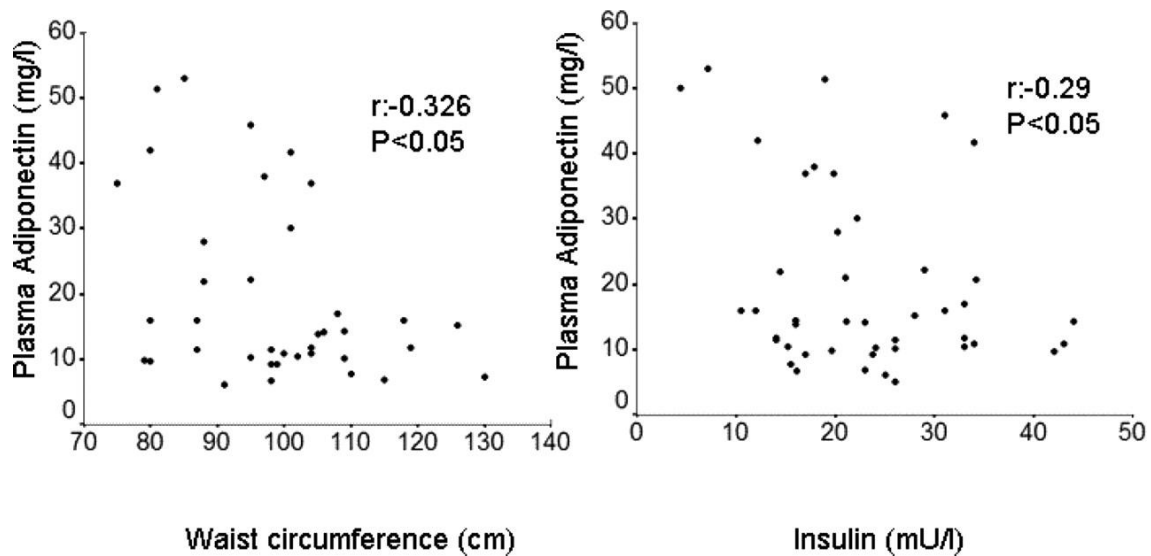


Figura 20: Correlación entre adiponectina e insulina y circunferencia media de la cintura.

El tratamiento con olmesartan disminuyó la presión arterial ($p < 0,001$) y proteinuria de forma significativa ($p < 0,001$). El índice de masa corporal y la circunferencia de cintura no se modificaron a lo largo de los 4 meses. El tratamiento con olmesartan disminuyó de forma significativa los niveles basales de insulina, glucemia, hemoglobina glicosilada y la resistencia a la insulina ($p < 0,05$). Respecto a los parámetros inflamatorios, hubo una disminución significativa de PCR y fibrinógeno ($p < 0,05$), aunque las concentraciones de interleuquinas y adipocitoquinas no se modificaron tras el tratamiento (ver Tabla 20)

CAPITULO 6: EFECTO ANTIINFLAMATORIO DE BLOQUEANTES DEL SRAA

Tabla 20: Parámetros clínicos y de laboratorio antes y después del tratamiento con 40 mg de olmesartan.

Variables	Basal	Post-olmesartan	P
IMC (kg/m ²)	28,9 ± 4,8	28,9 ± 4,5	Ns
Circunferencia cintura (cm)	98,3 ± 12,8	97,7 ± 11,7	Ns
PAS (mmHg)	158 ± 23	137 ± 21	<0,001
PAD (mmHg)	84 ± 13	75 ± 9	<0,001
FGe (ml/min/1,73 m ²)	42 ± 17	39,8 ± 13,0	Ns
Proteinuria (mg/día)	2,29 ± 2,04	1,21 ± 1,19 ^a	<0,05
Glucosa (mg/dl)	99,2 ± 17,0	91,8 ± 14,7	<0,05
Insulina (mU/l)	23,1 ± 8,8	19,9 ± 9,0	<0,05
Índice HOMA	6,0 ± 2,7	4,7 ± 2,8	<0,05
Hb glicosilada (%)	5,33 ± 0,58	4,8 ± 0,81	<0,005
HDL-colesterol (mg/dl)	56 ± 13	56 ± 12	Ns
Triglicéridos (mg/dl)	137 ± 44	139 ± 49	Ns
PCR (mg/l)	4,45 (2,4-9,0)	3,55 (1,8 a 5,4)	<0,05
IL-6 (pg/ml)	4,8 (2,9-9,6)	4,5 (2,5 a 7,6)	Ns
IL-1β (pg/ml)	1,3 ± 0,6	1,4 ± 0,4	Ns
TNF-α (pg/ml)	412 ± 100	370 ± 105	Ns
Fibrinógeno (mg/dl)	8,2 ± 3,6	7,8 ± 3,2	<0,05
Leptina (ng/ml)	19,0 (10- 66)	20,3 (10.2 a 53)	Ns
Adiponectina (mg/l)	14,2 (10- 25)	13,4 (8,9 a 25,0)	Ns

^a Datos referidos a 14 pacientes con proteinuria > 300 mg/día

CAPITULO 6: EFECTO ANTIINFLAMATORIO DE BLOQUEANTES DEL SRAA

6.4.- DISCUSIÓN

Los datos recientes indican que la grasa por si misma, particularmente la grasa abdominal, es una fuente de citoquinas que producen daño endotelial²⁴⁵. La leptina es liberada por los adipocitos, tiene un efecto anorexígeno y modula el gasto energético. La leptina juega un papel importante en la sensibilidad a la insulina y en el desarrollo de hipertensión arterial que se asocia con la obesidad y el síndrome metabólico²⁴⁶. La adiponectina es una proteína que se secreta exclusivamente por los adipocitos y que se ha implicado en la aterosclerosis. Se ha demostrado que esta proteína tiene un efecto en la adhesión de los monocitos al endotelio, la producción de citoquinas por los macrófagos y varios procesos relacionados con la formación de la placa aterosclerótica²⁴⁷. En estudios humanos, los niveles plasmáticos de adiponectinas se correlacionan negativamente con la obesidad y con la relación cintura-cadera, enfermedad renal y enfermedad cardiovascular^{245,248,249}. Se ha visto que en estadios iniciales de ERC, incluso antes del descenso del FG, la disminución de la adiponectina se asocia con eventos cardiovasculares. Los datos del subestudio muestran que el tratamiento con un bloqueante del SRAA, como es el olmesartan, en pacientes con ERC moderada no sólo reducen presión arterial y proteinuria, que son dos importantes factores de riesgo cardiovascular y de progresión de daño renal, sino que también mejora los parámetros de resistencia a la insulina y algunos parámetros inflamatorios. Estos datos confirman observaciones previas en animales y pacientes sin ERC que muestran que los bloqueantes de receptores de angiotensina mejoran el síndrome metabólico^{250,251,252,253,254,255}. Sin embargo, los datos en pacientes con ERC son escasos y se desconoce si este efecto es un efecto clase o es específico del olmesartan, independientemente del bloqueo de los receptores de angiotensina. Dentro de los fármacos antihipertesivos, los ARA 2 mejoran el síndrome metabólico y la resistencia a la insulina, mejorando el riesgo cardiovascular. Por el contrario, los diuréticos y los beta-bloqueantes empeoran la sensibilidad de la insulina. Los mecanismos implicados en la mejoría de la sensibilidad a la insulina podrían incluir el aumento en el flujo sanguíneo de la

CAPITULO 6: EFECTO ANTIINFLAMATORIO DE BLOQUEANTES DEL SRAA

microcirculación en el músculo esquelético y por lo tanto, aumento en la entrega de glucosa e insulina a los tejidos, facilitando la secreción de insulina por las células beta. Uno de estos mecanismos podría estar relacionado con receptores PPAR gamma. Los ARA 2 parecen ejercer también una actividad parcial agonista de los receptores PPAR gamma y por este mecanismo podrían mejorar la sensibilidad de insulina.

La disminución de la resistencia a la insulina que se logra con los ARA 2 se ha relacionado con una disminución en la aparición de nuevos casos de diabetes tipo 2²⁵⁴. En un metaanálisis de ensayos clínicos controlados y randomizados, el uso de IECAs o ARA2 previene la aparición de diabetes tipo 2 entre pacientes con hipertensión, enfermedad coronaria e insuficiencia cardíaca²⁵⁶. En este estudio se demuestra que olmesartan es capaz de disminuir parámetros inflamatorios como PCR y fibrinógeno, en un corto plazo de 4 meses, hecho que también ha sido demostrado en pacientes con hipertensión arterial²⁵⁷. Sin embargo, no pudimos demostrar ningún efecto de olmesartan sobre otros parámetros inflamatorios como citoquinas y adipocitoquinas. Este efecto reductor de citoquinas inflamatorias si pudo ser demostrado en pacientes hipertensos con función renal normal o levemente deteriorada²⁵⁸ y más recientemente Guo y cols²⁵⁹ publicaron un trabajo realizado en 80 pacientes con nefropatía diabética que randomizaron a recibir un ARA 2, losartan (n=41) o amlodipino (n=39). El olmesartan disminuyó la adiponectina, la insulina y la resistencia a la insulina medida por HOMA.

Los mecanismos por los que los ARA2 podrían tener un efecto antiinflamatorio no están demasiados claros. Estudios experimentales realizados en ratas, sugieren que altas dosis de un ARA 2 (candesartan) tienen efectos antiinflamatorios que son mediados por la supresión de la activación de NF-kappa β y la expresión de quimoquinas²⁶⁰. Se ha demostrado que hay una relación entre adipocitoquinas y PCR, sin embargo en nuestro estudio no hemos conseguido demostrar que el tratamiento con olmesartan disminuya la leptina y la adiponectina. Desconocemos si la población estudiada con mayor grado de insuficiencia renal, el tiempo corto de seguimiento o la dosis de olmesartan pudieran haber influido en los resultados.

CAPITULO 6: EFECTO ANTIINFLAMATORIO DE BLOQUEANTES DEL SRAA

6.5.- CONCLUSIONES

- El tratamiento con olmesartan en pacientes con ERC a corto plazo, mejora la sensibilidad a la insulina y mejora algunos parámetros inflamatorios, pero no modifica los niveles de adipocitoquinas.

CAPITULO 6: EFECTO ANTIINFLAMATORIO DE BLOQUEANTES DEL SRAA

Efecto del alopurinol en la inflamación, progresión de la enfermedad renal crónica y riesgo cardiovascular

7.1.- OBJETIVOS DEL ESTUDIO:

El objetivo primario del estudio fue analizar el efecto del alopurinol sobre la inflamación y progresión de la ERC. El objetivo secundario fue analizar el efecto del alopurinol sobre el riesgo cardiovascular y sobre la tasa de hospitalización en pacientes estables con ERC.

7.2.- DISEÑO DEL ESTUDIO

Se hizo el screening en 135 pacientes seguidos en consultas externas de nefrología en el periodo comprendido entre enero y mayo del 2007. Los criterios de inclusión fueron los siguientes:

- filtrado glomerular estimado (FGe) según MDRD-4 menor de 60 ml/min
- pacientes estables que no habían tenido ningún ingreso hospitalario, ni habían sufrido un evento cardiovascular en los 3 meses previos a la inclusión en el estudio
- pacientes con función renal estable: excluyendo enfermos con un aumento del 50% de creatinina en los tres meses previos a la inclusión

Los criterios de exclusión fueron:

- pacientes que ya recibían tratamiento con alopurinol.
- pacientes con infecciones o enfermedades inflamatorias crónicas activas
- pacientes con anticuerpos HIV positivos
- pacientes con hepatopatía crónica
- mujeres en edad fértil que no usen un método contraceptivo adecuado
- pacientes que recibían tratamiento inmunosupresor
- pacientes anticoagulados con sintrom
- pacientes con alergia o hipersensibilidad a alopurinol

Tras el cumplimiento de criterios de inclusión y la firma del consentimiento informado, 113 pacientes fueron incluidos en el estudio y fueron aleatorizados de acuerdo a una lista por ordenador según esquema 1:1 a dos grupos de tratamiento: grupo control que recibió el tratamiento estándar, grupo alopurinol que recibió tratamiento estándar más alopurinol 100 mg/día. Los

antihipertensivos, estatinas y antiagregantes fueron continuados y ajustados según la condición clínica de los pacientes.

7.3.- SEGUIMIENTO Y VARIABLES ANALÍTICAS

El tiempo medio de seguimiento fue de $23,4 \pm 7,8$ meses. En el diagrama de la Figura 21 se refleja el esquema de seguimiento de los pacientes.

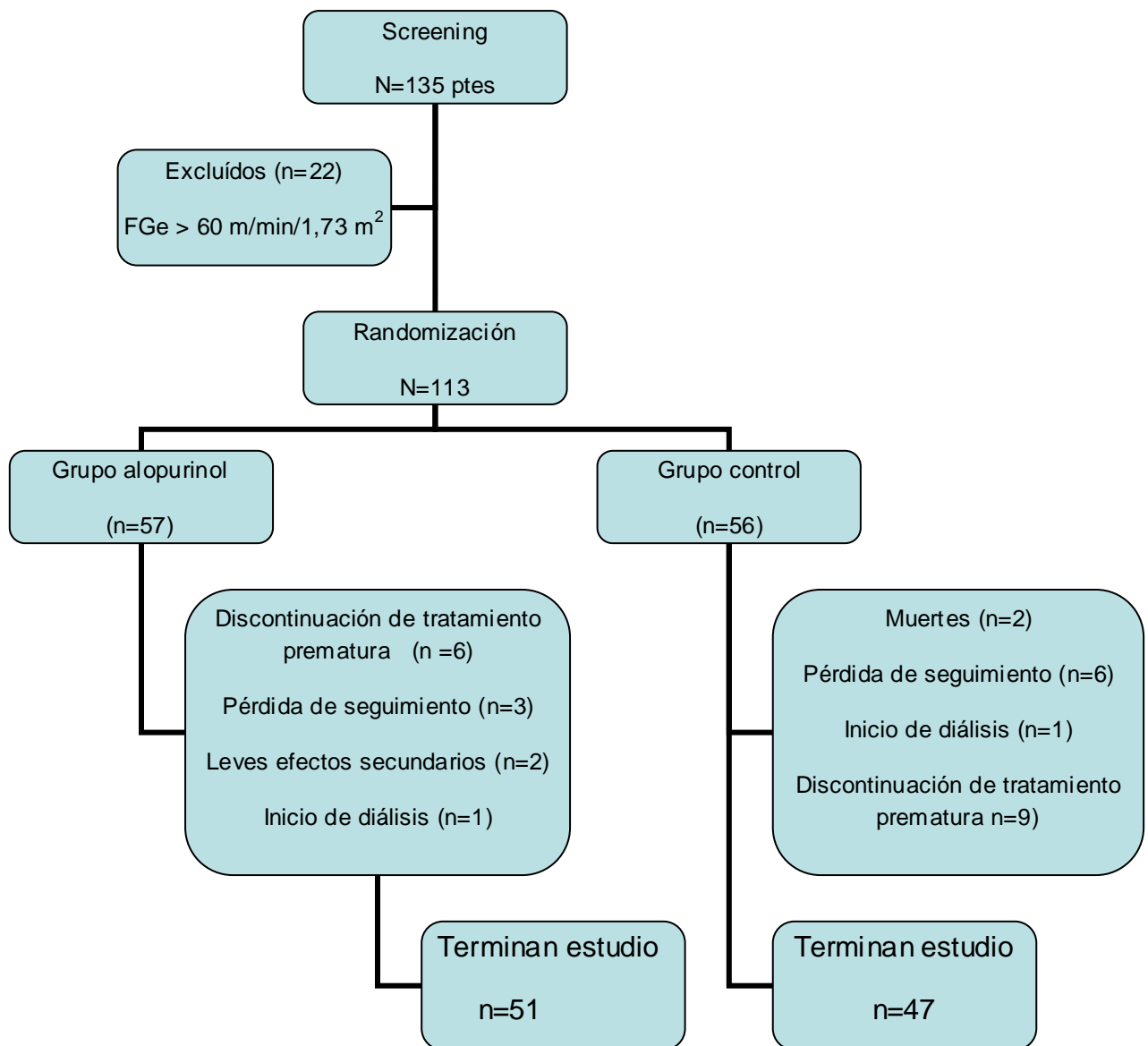


Figura 21: Esquema de seguimiento de los pacientes de los dos grupos desde el screening

Se recogieron variables demográficas: edad, sexo, presión arterial sistólica y diastólica y los antecedentes de riesgo cardiovascular de los pacientes: diabetes, cardiopatía isquémica, enfermedad cerebral vascular y enfermedad arterial periférica. Además se recogieron datos sobre medicación concomitante: bloqueantes del sistema renina- angiotensina- aldosterona, estatinas y antiagregantes plaquetarios.

Se midieron las siguientes variables analíticas basalmente, a los 6 y 12 meses: ácido úrico, hemoglobina, parámetros de función renal: creatinina, cistatina C y filtrado glomerular estimado según MDRD-4; y parámetros inflamatorios: proteína C reactiva de alta sensibilidad (hsPCR), fibrinógeno sérico, albúmina sérica, albuminuria y velocidad de sedimentación glomerular (VSG).

La función renal fue medida basalmente, a los 6, 12 y 24 meses tras el tratamiento con alopurinol.

Las variables bioquímicas fueron medidas por autoanalizadores por métodos estándar. La albuminuria se midió en orina recogida durante 24 horas mediante un método inmunonefelométrico.

7.4.- EFECTOS ADVERSOS:

Cualquier efecto adverso relacionado con la administración de alopurinol fue documentado y recogido. El tratamiento con alopurinol se suspendió cuando aparecieron efectos adversos graves.

7.5.- VARIABLES FINALES EN EL ANÁLISIS:

Definimos como variables finales: a) tasa de hospitalización excluyendo hospitalización programada, b) eventos cardiovasculares, c) necesidad de diálisis y d) mortalidad.

Cualquier evento cardiovascular fue documentado mediante ingreso hospitalario, incluyendo: infarto agudo de miocardio fatal o no fatal, angina inestable, ictus hemorrágico o isquémico, ateroembolismo o patología arterial aguda de miembros inferiores, arritmia severa: bloqueo auriculoventricular completo o fibrilación ventricular o muerte súbita.

Se recogieron las muertes o ingresos hospitalarios de cualquier causa

excluyendo los ingresos programados. Todos los eventos fueron documentados mediante la historia clínica de ingreso, y en caso de muerte extrahospitalaria mediante llamada telefónica a familiares.

7.6.- ANÁLISIS ESTADÍSTICO

El análisis estadístico se realizó según intención de tratar utilizando el paquete estadístico SPSS 16.0. Los datos basales se presentan como media \pm desviación estándar para variables paramétricas y mediana (rango intercuartil) para variables no paramétricas. Se utilizó el test de Kolmogorov-Smirnov para definir variables no paramétricas. Para el análisis univariable se utilizó el Chi cuadrado o el test de t de Student en variables paramétricas y el test de Wilcoxon o Mann-Whitney para variables no paramétricas. Para comparar los parámetros analíticos en los tres grupos y en los tres periodos (basal, 6 meses y 12 meses) se realizó un análisis de varianza (ANOVA uno o dos factores).

Se utilizaron las curvas de supervivencia de Kaplan-Meier, con el test log rank para analizar la influencia del tratamiento (alopurinol) en la aparición de eventos cardiovasculares. Se realizó un análisis de regresión de Cox para evaluar el riesgo de eventos cardiovasculares y de progresión de enfermedad renal ajustado para determinadas covariables. Se consideró una $p < 0,05$ como estadísticamente significativa.

7.7.- RESULTADOS

113 pacientes fueron incluidos en el estudio: 56 randomizados a seguir con su terapia estándar y 57 a recibir 100 mg de alopurinol. Las características clínicas basales, antecedentes de riesgo cardiovascular, medicación concomitante y parámetros de laboratorio vienen reflejadas en la Tabla 21 y figura 22. No encontramos diferencias significativas entre los dos grupos basalmente.

Tabla 21: Datos basales de los pacientes randomizados al grupo control y al grupo alopurinol

	Grupo control (n=56)	Grupo alopurinol (n=57)
Edad(años)	71,4±9,5	72,1±7,9
Cistatina C (mg/l)	1,9 ±0,7	1,9±0,5
Creatinina sérica (mg/dl)	1,8±0,6	1,7±0,4
FGe(ml/min/1.73 m ²)	39,5±12,4	40,6±11,3
Acido úrico (mg/dl)	7,3±1,6	7,9±2,1
hsPCR(mg/l)	3,4(4,7)	4,4(4,5)
Fibrinógeno (mg/dl)	374±78	381±79
VSG (mm/h)	15(21)	17(23)
Hemoglobina (g/dl)	14,5±4,6	13,6±1,7
albumina (g/dl)	4,4±0,3	4,3±0,3
Albuminuria (mg/day)	35(47)	36(343)

7.7.1.- Parámetros analíticos, inflamatorios y control de presión arterial

El control de presión arterial fue similar en ambos grupos de pacientes, y no observamos diferencias significativas a lo largo del seguimiento (tabla 23 Tabla 23). Las concentraciones séricas de ácido úrico disminuyeron significativamente a los 24 meses en el grupo tratado con alopurinol (de 7.8±2.1 mg/dl to 6.0±1.2 mg/dl (p=0.000), mientras que no se modificaron en el grupo control (7.3±1.6 mg/dl basalmente y 7.5±1.7 mg/dl a los 24 meses) (p=0.016 entre grupos y periodos, ANOVA dos factores) (Tabla 24). La variación de ácido úrico a los 24 meses fue de +0.3 ±0.27 mg/dl en el grupo control en comparación con -1.6±0.27 mg/dl en el grupo alopurinol (p=0.0002) (Figura 22).

Tabla 22: Características clínicas basales en los dos grupos

	Grupo control (n=56) n (% pats)	Grupo alopurinol (n=57) n (% pats)
Etiología renal :		
Diabetes mellitus	10(18)	9(16)
Nefropatía Vascular	25(45)	28(49)
Glomerulonefritis	5 (9)	1(2)
Poliquistosis	1(2)	2(3)
Nefropatía Intersticial	2(3)	8(14)
Vasculitis sistémica	2(3)	0(0)
No filiada	11(20)	9(16)
Diabetes mellitus	36% (20)	39%(22)
Coronariopatía	18%(10)	29%(16)
Enfermedad cerebrovascular	2% (2)	9%(2)
Enfermedad vascular periférica	4%(1)	4%(5)
Uso de diureticos :	54%(30)	63%(36)
Tiazidas	13	15
Diuréticos de asa	17	21
Bloqueantes SRAA	75% (41)	85%(47)
Antagonistas del calcio	36% (20)	23%(13)
Estatinas	44%(24)	49%(27)
Antiagregantes	33%(18)	27%(15)
Doble terapia	50%(28)	56% (32)
Triple terapia	20% (11)	14%(8)

Doble terapia: tratamiento con bloqueantes SRAA y estatinas o antiagregantes

Triple terapia: tratamiento con bloqueantes SRAA y estatinas y antiagregantes

Tabla 23 .-Control presión arterial en ambos grupos

	Grupo control (n=56)	Grupo alopurinol (n=57)
Basal (mmHg)	146±17/76±13	147±20/77±11
6 meses (mmHg)	144±16/77±9	145±17/76±9
12 meses (mmHg)	141±15/75±8	142±16/74±9
24 meses (mmHg)	143±13/74±10	144±15/73±10

La mediana de hs-PCR disminuyó significativamente tras 12 meses de tratamiento con alopurinol (desde 4.4 mg/l to 3.0 mg/l) ($p=0,040$), mientras que en el grupo control, los valores no se modificaron a lo largo del seguimiento (desde 3.4 to 3.2 mg/l) ($p=0,018$ respecto grupos y periodos). La cistatina–C disminuyó significativamente en el grupo alopurinol desde $1,9\pm0,5$ to $1,4\pm0,4$ mg/l después de 12 meses de tratamiento. En el grupo control la cistatina C no se modificó ($p=0,008$ entre grupos) (Tabla 25). No hubo cambios significativos en la hemoglobina, fibrinógeno, VSG y albúmina en ambos grupos.

CAPITULO 7: EFECTO ANTIINFLAMATORIO DE ALOPURINOL

Tabla 24.- Efecto del alopurinol en la función renal estimada por MDRD-4 y ácido úrico.

		Urico* (mg/dl)	P ¹	FGe**(ml/min/1,73 m ²)	P ²
Grupo control	Basal	7,3±1,6		39,5±12,4	
	6 meses	7,0±1,6	ns	37,2±14,3	Ns
	12 meses	7,4±2,0	ns	35,6±13,4	Ns
	24 meses	7,5±1,7	ns	35,9±12,3	Ns
Grupo alopurinol	Basal	7,8±2,1		40,8±11,2	
	6 meses	6,2±1,5	0,000	41,1±12,9	Ns
	12 meses	6,0±1,8	0,000	41,1±13,2	Ns
	24 meses	6,0±1,2	0,000	42,2±13,2	Ns

*P=0,016 entre grupos **p<0,000 entre grupos

P¹: diferencias en comparación con el periodo basal dentro de cada grupo

P²: diferencias en comparación con periodo basal dentro de cada grupo

Tabla 25.- Efecto del tratamiento con alopurinol en parámetros inflamatorios.

		hsPCR [*] (mg/l)	cistatina ¹ (mg/l)	EUA (mg/día)	Fibrinogeno (mg/dl)
Grupo control	Basal	3,4(5,2)	2,0±0,7	32(383)	384±104
	6 meses	3,0(7,6)	2,0±0,8	43(417)	373±112
	12 meses	3,2(10,8)	1,9±1,0	51(296)	402±98
Grupo alopurinol	Basal	4.4(4.5)	1,9±0,5	36(388)	381±78
	6 meses	3,0(4,0) **	1,8±0,6	15(103)	367±58
	12 meses	3,0(2,5)***	1,4±0,4	16(166)	369±49

* p=0,018 entre grupos y periodos (ANOVA dos factores)

¹ p=0,008 entre grupos y periodos

** y *** p=0,04 en comparación con el periodo basal en el grupo alopurinol.

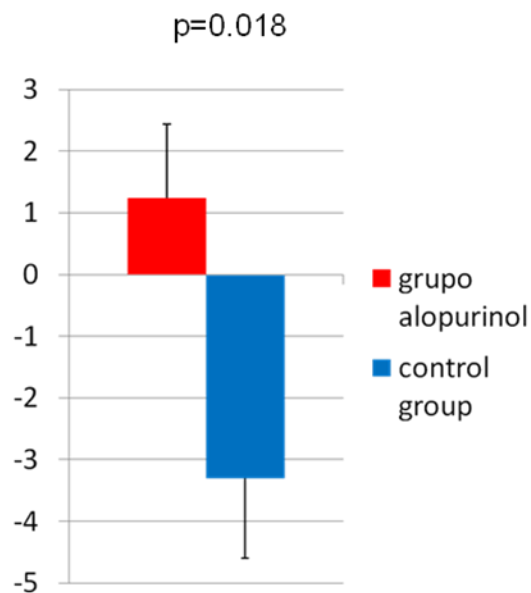
7.7.2.- Progresión de la enfermedad renal crónica

Después de 24 meses de tratamiento con alopurinol, el FGe no se modificó (desde 40,8±11,2 a 42,2±13,2 ml/min/1,73 m²) mientras que en el grupo control hubo un descenso del mismo al final del estudio (desde 39,5±12,4 a 35,9 ±12,3 ml/min) (p<0,000 entre grupos) (Tabla 24). En el grupo control el descenso medio del filtrado glomerular fue de 3,3±1,2 ml/min/1,73 m² mientras que en el grupo alopurinol, el FGe aumentó en 1,3±1,3 ml/min/1,73 m² tras 24 meses de tratamiento (p=0,018) (Figura 22). Finalmente, evaluamos la correlación entre

las concentraciones de ácido úrico y el FGe en la totalidad de datos y dentro de cada grupo experimental, encontrando una correlación inversa y significativa entre el FGe y las concentraciones de ácido úrico en todos los casos. Asimismo, encontramos una correlación inversa entre la variación de los niveles de ácido úrico y del FGe a los 24 meses de seguimiento ($r=-0,375$, $p=0,001$).

El tratamiento con alopurinol enlentece la progresión de la enfermedad renal (definida con una caída de FGe mayor de $0,2 \text{ ml/min/1,73 m}^2/\text{mes}$) en comparación con el grupo control en un modelo de regresión de Cox ajustado para la edad, sexo, diabetes, ácido úrico, PCR, bloqueantes de SRAA, etiología de la ERC y albuminuria (HR 0,53 (0,28-0,99) ($p=0,048$).

Cambio en FGe (ml/min/1.73 m^2)



Cambio en ácido úrico (mg/dl)

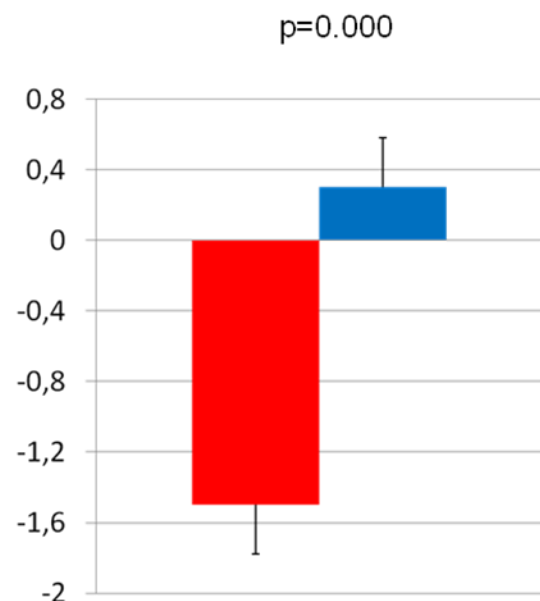


Figura 22: Cambios en el FGe y en las concentraciones de ácido úrico al final del estudio en el grupo control y grupo alopurinol

7.7.3.- Eventos cardiovasculares, hospitalizaciones y muerte

Se produjeron 2 muertes en el grupo control y ninguna en el grupo alopurinol .
2 pacientes requirieron diálisis (uno de cada grupo)

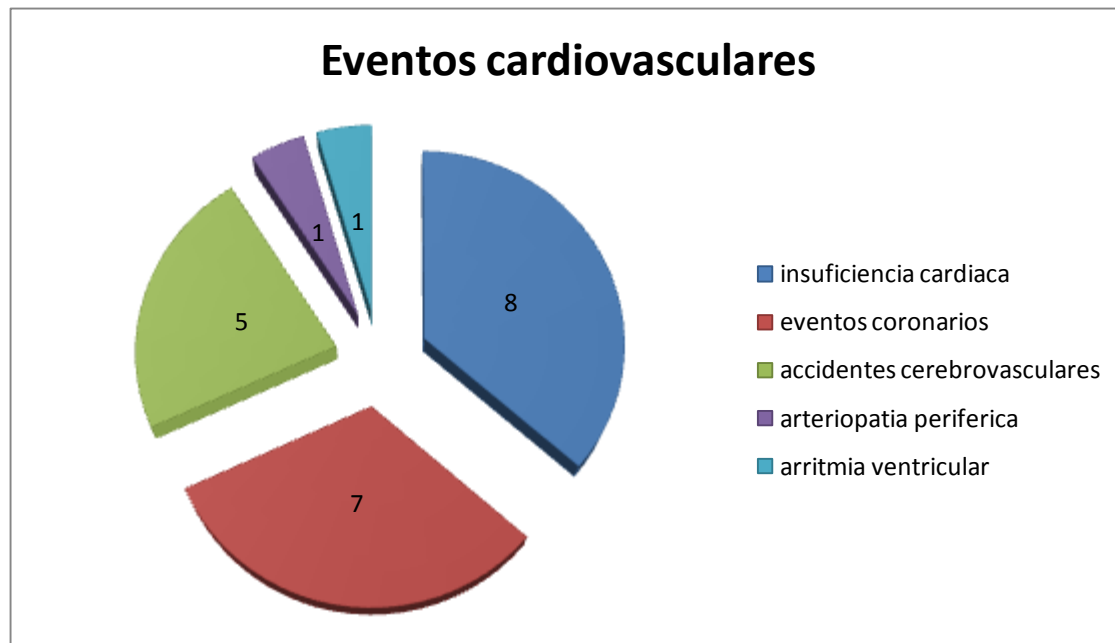


Figura 23: Tipos de eventos cardiovasculares

Después de un tiempo medio de seguimiento de $23,4 \pm 7,8$ meses, 22 pacientes tuvieron un evento cardiovascular: 15 en el grupo control y 7 en el grupo alopurinol. Los eventos cardiovasculares fueron: 8 episodios de insuficiencia cardíaca congestiva, 7 eventos coronarios, 5 accidentes cerebrovasculares, 1 arteriopatía periférica y 1 arritmia ventricular (Figura 23). Por análisis de Kaplan-Meier los pacientes randomizados al grupo alopurinol tuvieron un menor riesgo de padecer un evento cardiovascular que los pacientes del grupo control (log rank: 4,25, $p=0,039$ (Figura 24).

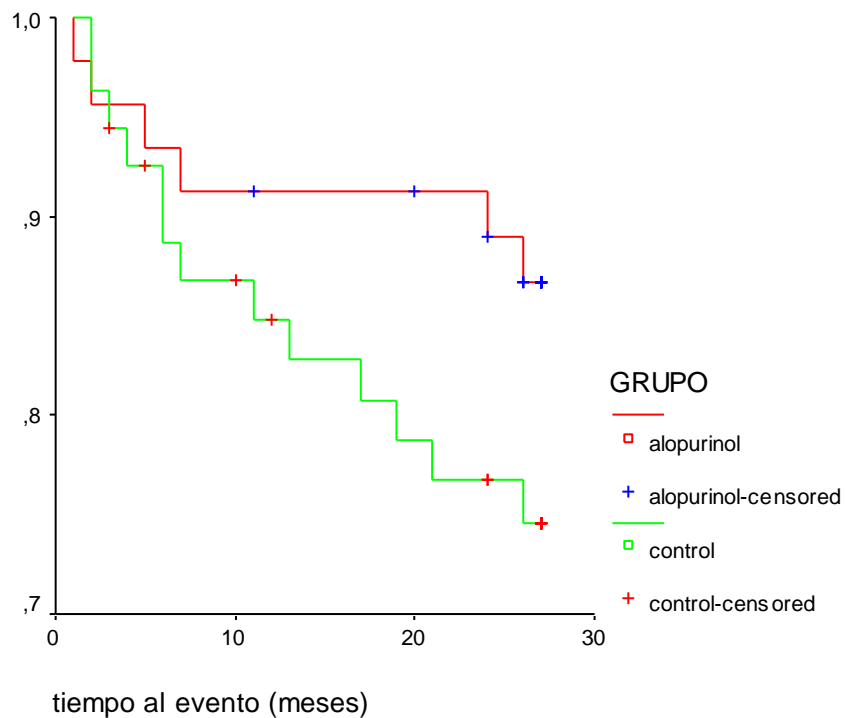


Figura 24: Supervivencia libre de eventos cardiovasculares en el grupo control vs grupo alopurinol

El análisis multivariante por regression de Cox ajustado para la edad, cambio del FGe y cambio en la uricemia, mostró que la diabetes ($p=0,004$), PCR ($p=0,031$) y la existencia de coronariopatía previa ($p=0,005$) aumentaban el riesgo de eventos cardiovasculares de forma independiente. Además, el tratamiento con alopurinol disminuyó el riesgo de evento cardiovascular en un 71% ($p=0,026$) (Tabla 26).

Tabla 26: Riesgo de eventos cardiovasculares (regresión de Cox).

Modelo ajustado para ácido úrico y FGe.

	HR	IC (95%)	P
Diabetes	4,38	1,59-12,09	0,004
Coronariopatía previa	4,49	1,56-12,86	0,005
Hs-PCR (mg/l)	2,83	1,09-7,32	0,031
Tratamiento alopurinol	0,29	0,09-0,86	0,026

22 pacientes del grupo control y 12 del grupo alopurinol fueron hospitalizados a lo largo del ensayo ($p=0.032$) (Figura 25 : Porcentaje de hospitalizaciones en cada uno de los grupos. El tratamiento con alopurinol redujo la tasa de hospitalización en un 62% en un modelo de regresión de Cox ajustado para edad, FGe, presencia de diabetes mellitus y coronariopatía (HR 0,78 (0,154-0,927), $p=0,033$).

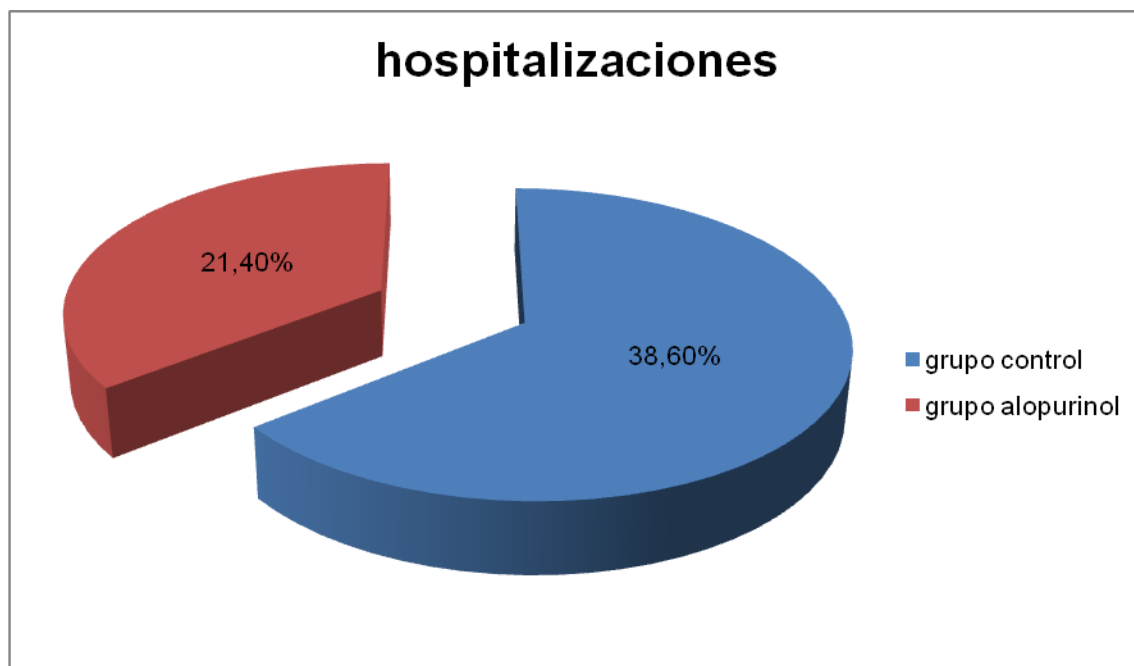


Figura 25 : Porcentaje de hospitalizaciones en cada uno de los grupos .

7.7.4.- Efectos adversos:

El tratamiento con alopurinol tuvo que ser retirado en dos pacientes por síntomas gastrointestinales leves. No observamos alteraciones en las enzimas hepáticas en ningún de los pacientes tratados. Tampoco encontramos alteraciones hematológicas ni efectos adversos graves en relación con el tratamiento a lo largo del estudio. 6 pacientes del grupo control y 3 del grupo alopurinol se perdieron a lo largo del seguimiento.

7.8.- DISCUSIÓN

Los pacientes con ERC desarrollan hiperuricemia cuando el FG desciende. En pequeños ensayos clínicos controlados y randomizados el tratamiento con alopurinol ha mejorado el estrés oxidativo y la función endotelial^{261,262}, y la progresión de la insuficiencia renal²⁶³.

En este trabajo, demostramos que el tratamiento con alopurinol a dosis bajas disminuye el marcador inflamatorio por excelencia que es la PCR, retrasa la progresión de la ERC, disminuye la tasa de hospitalización y reduce el riesgo cardiovascular.

7.8.1.- Tratamiento con alopurinol e inflamación

Se ha descrito una correlación entre la PCR, marcador de inflamación subclínico relacionado con aterosclerosis, y los niveles de ácido úrico²⁶⁴. Además, se ha encontrado una asociación independiente entre uricemia y marcadores inflamatorios como recuento leucocitario, PCR, interleuquinas y TNF α . También existe evidencia de que la hiperuricemia per sé deteriora la función endotelial dependiente de la vasodilatación, por reducción de la óxido nítrico sintasa en experimentos animales²⁶⁵. Sin embargo, no existen ensayos clínicos que demuestren un efecto del alopurinol en marcadores inflamatorios en pacientes con ERC moderada. En este trabajo, demostramos que el

alopurinol disminuye la PCR después de 12 meses de tratamiento en comparación con el grupo control.

7.8.2.- Tratamiento con alopurinol y progression de la ERC

Los niveles elevados de ácido úrico se han asociado con una mayor incidencia de ERC. La hiperuricemia induce hipertension arterial, arteriopatía de la arteriola aferente, aumento de presión hidrostática glomerular y esclerosis renal. Kang y cols demostraron que las ratas hiperuricémicas tenían más proteinuria, más presión arterial y mayor creatinina que las ratas controles.

En nuestro estudio, demostramos que el alopurinol es capaz de frenar la progresión de la enfermedad renal después de $23,4 \pm 7,8$ meses. A lo largo del seguimiento, no encontramos cambios en el control de presión arterial ni en la excreción urinaria de albúmina. Aunque, está clara la relación existente entre hipertension e hiperuricemia, no se conoce, si el descenso del ácido úrico con alopurinol es efectivo en el control de presión arterial a largo plazo. El único estudio que demostró que el tratamiento con alopurinol disminuye la presión arterial se realizó en adolescentes con hipertensión arterial de diagnóstico reciente²⁶⁶.

El alopurinol al disminuir el ácido úrico, puede disminuir la presión hidrostática glomerular indirectamente y paliar el daño renal. En nuestro trabajo encontramos una correlación inversa entre niveles de ácido úrico y FGe en la totalidad del grupo y dentro de cada grupo experimental. Además, el cambio en la concentración de ácido úrico a los 24 meses se correlacionó con el cambio en el filtrado glomerular, encontrando una correlación inversa significativa entre estos cambios ($r=-0,375$, $p=0,001$). Por lo tanto, el efecto beneficioso del alopurinol en el enlentecimiento de la progresión de la función renal podría estar relacionado con el descenso en los niveles de ácido úrico.

Estudios recientes sugieren que el descenso en la uricemia puede enlentecer la progresión de la enfermedad renal, especialmente en pacientes con hiperuricemia. Kanbay y cols mostraron que el tratamiento de la hiperuricemia asintomática mejora la función renal²⁶⁷. Asi mismo, Siu y cols mostraron que el

tratamiento de la hiperuricemia asintomática retrasaba la progresión de la insuficiencia renal²⁶³. Los resultados de nuestro trabajo son similares pero con más número de pacientes y mayor tiempo de seguimiento.

7.8.3.- Tratamiento con alopurinol y riesgo cardiovascular

La relación entre ácido úrico y mortalidad cardiovascular se conoce desde el siglo XIX. Sin embargo, siempre ha existido dificultad en establecer si el ácido úrico per sé es un factor predictivo independiente de riesgo cardiovascular. Esto se debe fundamentalmente a dos hechos. En primer lugar, la hiperuricemia se asocia con otros factores de riesgo cardiovasculares importantes, como la hipertensión arterial y el síndrome metabólico. En segundo lugar, la hiperuricemia, que está presente en los pacientes de alto riesgo cardiovascular, puede ser el resultado de una disminución en el filtrado glomerular, del uso de diuréticos, de hiperinsulinemia o del abuso de alcohol²⁶⁸. En los últimos años se han realizado análisis posthoc de grandes estudios poblacionales, tratando de dilucidar si la hiperuricemia es un factor independiente de riesgo cardiovascular o si se trata de un epifenómeno asociado a otros factores de riesgo. Los resultados en la población general son controvertidos: así hay estudios como el Framingham donde no existe una relación de independencia, y otros como el NHANES I, MrFIT o ARIC en donde si se observa esta relación²⁶⁹. The National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES I) demostró que existía una correlación directa positiva²⁷⁰ entre hiperuricemia y mayor riesgo cardiovascular. Un subanálisis del estudio de Framingham no mostró relación entre el ácido úrico y el riesgo cardiovascular, después de ajustar para el uso de diuréticos²⁷¹. Un subanálisis del estudio ARIC ha mostrado que la hiperuricemia se asocia con resistencia a la insulina y mayor mortalidad en población general. Pero, sin embargo, la presencia de ERC atenua la asociación entre ácido úrico y mortalidad²⁷². Un trabajo reciente realizado en pacientes trasplantados renales, muestra una asociación entre hiperuricemia y una variable final compuesta de riesgo cardiovascular y nefropatía crónica del injerto²⁷³. Por lo tanto, son necesarios estudios

prospectivos con mayor número de pacientes para entender la compleja relación entre ácido úrico y riesgo cardiovascular en la población general.

Actualmente, no hay datos en la literatura sobre el efecto del alopurinol en la disminución del riesgo cardiovascular ni en la población general, ni en la población con ERC. En nuestro trabajo, los resultados preliminares muestran que el alopurinol reduce eventos cardiovasculares (RR 71%) y tasas de hospitalización (RR 62%) comparados con la terapia estándar.

Actualmente, se ha visto que el alopurinol a altas dosis podría tener un efecto beneficioso como droga antiisquémica en pacientes con angina inestable²⁷⁴. Además en pacientes con insuficiencia cardíaca y gota, el alopurinol mejora el pronóstico: el número de hospitalizaciones por insuficiencia cardíaca y la mortalidad de cualquier causa²⁷⁵.

Aunque nosotros no tuvimos efectos secundarios graves tras la administración de alopurinol, no debemos olvidar que el alopurinol no carece de dichos efectos, y puede producir reacciones adversas graves como síndrome de Stevens-Johnson. Por lo tanto en el momento actual no tenemos evidencias suficientes para tratar a todos los pacientes con ERC e hiperuricemia asintomática.

Este estudio no carece de limitaciones. En primer lugar, no fue diseñado como un estudio a doble ciego. En segundo lugar, aunque todos los pacientes fueron aconsejados en relación a su dieta, el papel potencial de los factores dietéticos en los resultados, no ha sido evaluado. Nosotros asumimos que no hay diferencias en la dieta de los pacientes de los dos grupos, y que la posibilidad de que una dieta con mayor restricción de proteínas y de sal, influenciara en la progresión de la insuficiencia renal es improbable. Y por último, los resultados de nuestro trabajo pueden estar condicionados por el uso de medicación concomitante cardioprotectora, como estatinas, bloqueantes del SRAA y antiagregantes. Aunque no encontramos diferencias basales significativas en el uso de estas drogas entre los grupos, estos tratamientos podrían haber sido modificados en los dos grupos a lo largo del estudio de acuerdo con la buena práctica clínica y nosotros no podemos diferenciar completamente el probable efecto beneficioso de las mismas sobre función renal y riesgo cardiovascular.

7.9.- CONCLUSIONES

- El tratamiento con alopurinol disminuye la inflamación y retrasa la progresión de la enfermedad renal en pacientes con ERC moderada.
- El alopurinol reduce el riesgo cardiovascular y el riesgo de hospitalización. Estos resultados tienen que ser confirmados en ensayos prospectivos y son la base de una hipótesis que debe ser confirmada.

**Efecto anti-inflamatorio de la
pentoxifilina en pacientes con
ERC**

CAPÍTULO 8: EFECTO ANTIINFLAMATORIO DE PENTOXIFILINA

CAPÍTULO 8: EFECTO ANTIINFLAMATORIO DE PENTOXIFILINA

8.1.- OBJETIVOS

Evaluar el efecto antiinflamatorio y sobre la albuminuria de la pentoxifilina en pacientes con ERC no en diálisis.

Como objetivo secundario analizamos la repercusión de dicho tratamiento en la progresión de la ERC y en el riesgo cardiovascular y de hospitalización.

8.2.-PACIENTES Y MÉTODOS

Se hizo el screening en 116 pacientes seguidos en consultas externas de nefrología en el periodo comprendido entre enero y mayo del 2007. Los criterios de inclusión fueron los siguientes:

- filtrado glomerular estimado (FGe) según MDRD-4 menor de 60 ml/min
- pacientes estables que no habían tenido ningún ingreso hospitalario, ni habían sufrido un evento cardiovascular en los 3 meses previos a la inclusión en el estudio
- pacientes con función renal estable: excluyendo enfermos con un aumento del 50% de creatinina en los tres meses previos a la inclusión

Los criterios de exclusión fueron:

- pacientes que ya recibían tratamiento con pentoxifilina.
- pacientes con infecciones o enfermedades inflamatorias crónicas activas
- pacientes con anticuerpos positivos frente a VIH
- pacientes con hepatopatía crónica
- pacientes en edad fértil que no usen un método contraceptivo adecuado

Tras el cumplimiento de los criterios de inclusión y la firma del consentimiento informado, 91 pacientes fueron incluidos en el estudio y fueron aleatorizados de acuerdo a una lista por ordenador según esquema 1:1 a dos grupos de tratamiento: grupo control que recibió el tratamiento estándar, grupo pentoxifilina que recibió pentoxifilina 800 mg/día repartidas en dosis de 400 mg cada 12 horas. Los antihipertensivos, estatinas y antiagregantes fueron continuados y ajustados según la condición clínica de los pacientes.

CAPÍTULO 8: EFECTO ANTIINFLAMATORIO DE PENTOXIFILINA

8.3.- SEGUIMIENTO Y VARIABLES ANALIZADAS

El tiempo de seguimiento fue de 12 meses, En el diagrama de la figura 26 se refleja el esquema de seguimiento de los pacientes.

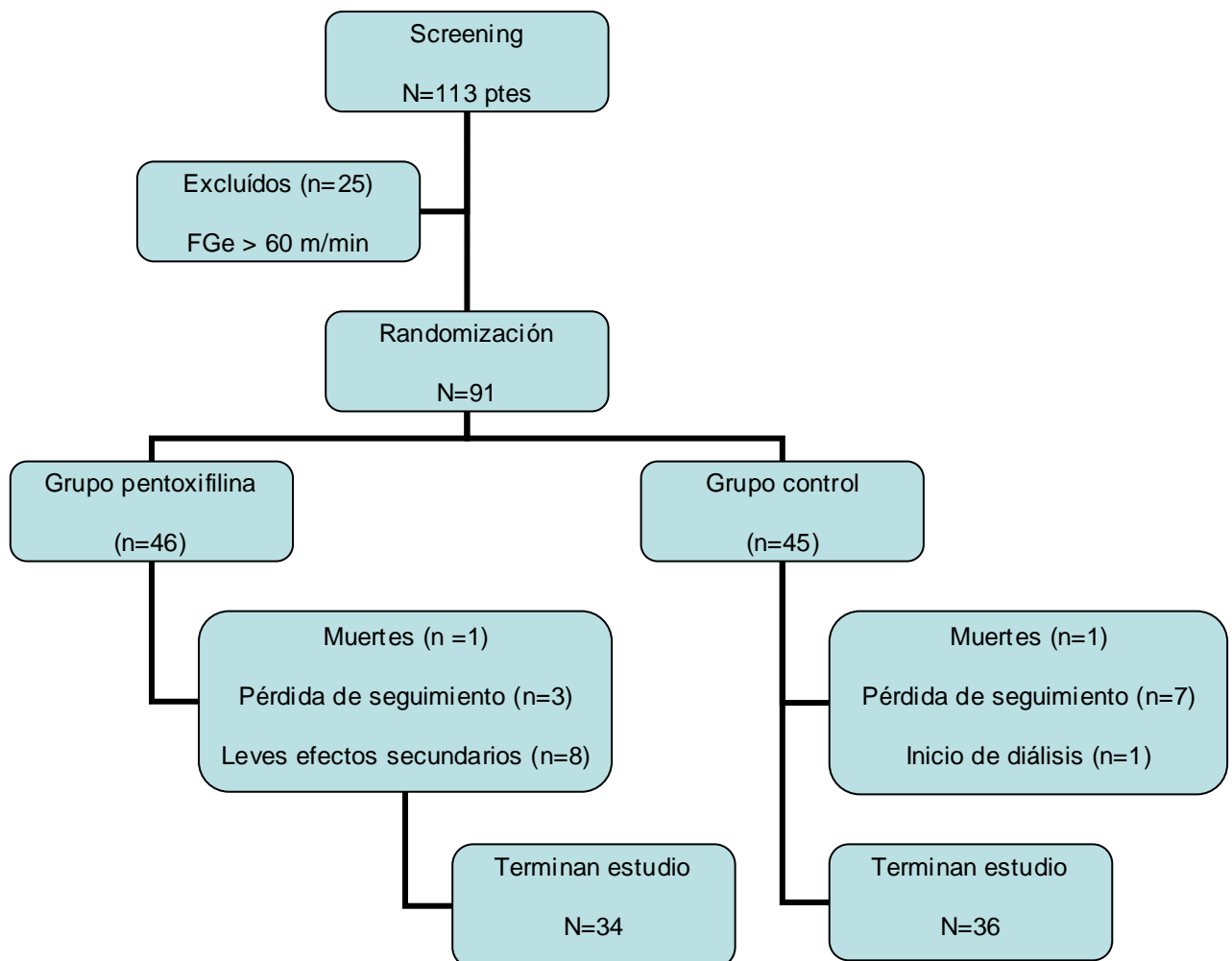


Figura 26: Esquema de seguimiento de los pacientes incluidos en el estudio

CAPÍTULO 8: EFECTO ANTIINFLAMATORIO DE PENTOXIFILINA

Se recogieron variables demográficas: edad, sexo, presión arterial sistólica y diastólica y los antecedentes de riesgo cardiovascular de los pacientes: diabetes, cardiopatía isquémica, enfermedad cerebral vascular y enfermedad arterial periférica. Además se recogieron datos sobre medicación concomitante: bloqueantes del sistema renina- angiotensina- aldosterona, estatinas y antiagregantes plaquetarios.

Se midieron las siguientes variables analíticas basalmente, a los 6 y 12 meses: ácido úrico, hemoglobina, parámetros de función renal: creatinina, cistatina C y filtrado glomerular estimado según MDRD-4; y parámetros inflamatorios: proteína C reactiva de alta sensibilidad (hsPCR), fibrinógeno sérico, albúmina sérica, albuminuria, velocidad de sedimentación glomerular (VSG) y $TNF\alpha$,

La función renal fue medida basalmente, a los 6, y 12 meses tras el tratamiento con pentoxifilina mediante FG estimado por fórmula MDRD-4.

Las variables bioquímicas fueron medidas por autoanalizadores por métodos estándar. La hsPCR se midió por inmunoensayo basado en método turbidimétrico en un autoanalizador Hitachi (Sigma Chemical Co., St.Louis, Mo).

La albuminuria se midió en orina recogida durante 24 horas mediante un método inmunonefelométrico. Los niveles plasmáticos de $TNF\alpha$ se midieron según se indica en el primer subestudio.

8.4.- EFECTOS ADVERSOS

Cualquier efecto adverso relacionado con la administración de pentoxifilina fue documentado y recogido. Ante efectos adversos graves, el tratamiento con pentoxifilina se suspendió.

8.5.- ANÁLISIS ESTADÍSTICO

El análisis estadístico se realizó según intención de tratar utilizando el paquete estadístico SPSS 16.0. Los datos basales se presentan como media \pm desviación estándar para variables paramétricas y mediana (cuartil 25-cuartil 75) para variables no paramétricas. Se utilizó el test de Kolmogorov-Smirnov para definir variables no paramétricas. Para el análisis univariable se utilizó el

CAPÍTULO 8: EFECTO ANTIINFLAMATORIO DE PENTOXIFILINA

Chi cuadrado o el test de t de Student en variables paramétricas y el test de Mann-Whitney para variables no paramétricas. Para comparar los parámetros analíticos en los dos grupos y en los tres periodos (basal, 6 meses y 12 meses) se realizó un análisis de varianza (ANOVA un factor o dos factores). Se consideró una $p < 0,05$ como estadísticamente significativa.

8.6.- RESULTADOS

91 pacientes fueron incluidos en el estudio: 45 randomizados a seguir con su terapia estándar y 46 a recibir 800 mg de pentoxifilina repartidos en dos dosis de 400 mg. Las características clínicas basales, antecedentes de riesgo cardiovascular, medicación concomitante y parámetros de laboratorio vienen reflejados en la Tabla 27 y Tabla 28.

Tabla 27: Características basales en los dos grupos de pacientes.

	Grupo control (n=45)	Grupo pentoxifilina (n=46)
Edad(años)	71,4±9,5	71,8±8,9
Creatinina sérica (mg/dl)	1,8±0,5	1,7±0,4
FGe(ml/min/1,73 m ²)	40,1±12,4	42,3±10,2
Acido úrico (mg/dl)	7,3±1,2	7,2±2,0
hsPCR(mg/l)	3,0 (1,7-7,5)	4,7 (2,0-8,4)
Fibrinógeno (mg/dl)	389±78	388±59
VSG (mm/h)	15(9-29)	11(4-24)
Hemoglobina (g/dl)	14,3±4,2	14,4±4,8
albumina (g/dl)	4,4±0,3	4,4±0,4
Albuminuria (mg/día)	100(13-569)	71(15-725)

CAPÍTULO 8: EFECTO ANTIINFLAMATORIO DE PENTOXIFILINA

Tabla 28: Características clínicas basales en los dos grupos

	Grupo control (n=45) n (% ptes)	Grupo pentoxifilina (n=46) n (% ptes)
Etiología renal :		
Enfermedad renal diabética	10 (22)	10 (22)
Nefropatía Vascular	23 (51)	24 (52)
Glomerulonefritis	5 (11)	2 (4)
Nefropatía Intersticial	2 (5)	4 (9)
Vasculitis sistémica	1 (2)	0 (0)
No filiada	4 (9)	6 (13)
Diabetes mellitus	19 (42)	21 (46)
Coronariopatía	7 (16)	12 (26)
Enfermedad cerebrovascular	0(0)	2 (4)
Enfermedad vascular periférica	2 (5)	6 (13)
Bloqueantes SRAA	38(84)	37(80)
Antagonistas del calcio	20(44)	18 (39)
Estatinas	22(49)	27(60)
Antiagregantes	15(33)	14(30)
Doble terapia	19(42)	23(50)
Triple terapia	9(20)	11(24)

n: número de pacientes, doble terapia: bloqueantes del SRAA y estatinas o antiagregantes; triple terapia: bloqueantes del SRAA y estatinas y antiagregantes.

CAPÍTULO 8: EFECTO ANTIINFLAMATORIO DE PENTOXIFILINA

8.6.1.- Parámetros analíticos, inflamatorios y control de presión arterial

El control de presión arterial fue similar en ambos grupos de pacientes, y no observamos diferencias significativas a lo largo del seguimiento (Tabla 29)

Tabla 29: Control de PA a lo largo del seguimiento en ambos grupos.

	Grupo control (n=56)	Grupo alopurinol (n=57)
Basal (mmHg)	147±16/76±13	148±24/77±15
6 meses (mmHg)	141±17/77±9	150±21/76±12
12 meses (mmHg)	142±17/74±3	143±17/72±11

La PCR y el fibrinógeno disminuyeron en el grupo de pacientes tratados con pentoxifilina mientras que no se modificó en el grupo control. La PCR descendió significativamente desde una mediana de 4,7 mg/l a 2,0 tras 12 meses en el grupo de pacientes en tratamiento con pentoxifilina ($p=0,012$), respecto a los pacientes del grupo control (3,0 mg/l basalmente y 3,1 mg/l a los 12 meses) ($p=0,047$ entre grupos). El fibrinógeno descendió de 388 ± 59 a 345 ± 27 mg/dl a los 12 meses ($p=0,001$) y $p=0.05$ entre grupos (Tabla 30).

Los niveles séricos de TNF- α disminuyeron de forma importante a los 12 meses de recibir tratamiento con pentoxifilina, de $6,6\pm1,9$ pg/ml a $3,6\pm1,7$ pg/ml ($p<0,000$), sin embargo también disminuyeron significativamente en el grupo que recibió terapia estándar, aunque esta disminución fue significativamente mayor en el grupo tratado con pentoxifilina respecto al grupo control ($p=0,009$ entre grupos) (tabla 30)

CAPÍTULO 8: EFECTO ANTIINFLAMATORIO DE PENTOXIFILINA

Tabla 30 - Efecto del tratamiento con PF en parámetros inflamatorios.

		hsPCR [*] (mg/l)	VSG ¹ (mm/hora)	TNF-α [^] (pg/ml)	Fibrin ^{&} (mg/dl)
G. control	Basal	3,0(1,8-7,5)	15(9-29)	7,0±1.6	389±102
	6 meses	2,0(1,0-5,3)	13(5-26)	5,4±1,3	374±112
	12 meses	3,1(1,8-10,5)	12(6-19)	5,1±1,3 ^{^^}	402±98
G. pentoxifilina	Basal	4,7(2,0-8,4)	11(4-24)	6,6±1,9	388±59
	6 meses	3,5(2,0-6,0)	11(5-25)	5,0±1,7	364±39
	12 meses	2,0(1,5-4,5) ^{**}	6(4-13) ²	3,6±1,7 ^{^^^}	345±27 ^{&&}

- *p=0,047 entre grupos (ANOVA) y ** p=0,012 comparado con el periodo basal del grupo pentoxifilina
- ¹ p=ns entre grupos y ² p=0,09 en comparación con el periodo basal en el grupo pentoxifilina
- [^] p=0,009 entre grupos y ^{^^} p<0,000 en comparación con el periodo basal en el grupo control y ^{^^^} p<0,000 en comparación con el periodo basal en el grupo pentoxifilina
- [&]p=0,05 entre grupos y ^{&&} p=0,001 en comparación con el periodo basal en el grupo pentoxifilina

No hubo cambios significativos en la hemoglobina y albúmina sérica tras los 12 meses de seguimiento en ambos grupos de pacientes. La mediana de VSG disminuyó a los 12 meses en el grupo tratado con pentoxifilina (de 11 mm/h a 6 mm/h), aunque esta disminución no fue estadísticamente significativa (p=0,099).

CAPÍTULO 8: EFECTO ANTIINFLAMATORIO DE PENTOXIFILINA

8.6.2.- Progresión de la enfermedad renal crónica

En el grupo de pacientes tratados con pentoxifilina, la tasa de filtración glomerular estimada (FG-e) (MDRD-4) después de 12 meses permaneció estable (desde $42,3 \pm 10,2$ a $44,7 \pm 11,3$ ml/min/ $1,73 \text{ m}^2$), mientras que en el grupo control disminuyó aunque no significativamente (de $40,1 \pm 12,4$ a $35,7 \pm 13,4$ ml/min) ($p < 0,000$ entre grupos). En el grupo control el FG-e disminuyó $5,2 \pm 7,4$ ml/min/ $1,73 \text{ m}^2$ y en grupo pentoxifilina aumentó $2,5 \pm 7,1$ ml/min/ $1,73 \text{ m}^2$ al final de seguimiento a los 12 meses ($p = 0,012$) (Figura 27). La mediana de EUA no se modificó a lo largo del seguimiento, ni a los 6 ni a los 12 meses, ni en el grupo control ni en el grupo tratado con pentoxifilina (tabla 31)

Si analizamos por separado a los pacientes con nefropatía diabética (10 pacientes del grupo control y 10 del grupo pentoxifilina), la EUA disminuyó de 1238 (935-2308) a 778 (50-1723) mg/día después de 12 meses e el grupo pentoxifilina y aumentó de 321 (40-1335) a 553 (51-833) en el grupo control, aunque estas diferencias no alcanzan la significación estadística.

8.6.3.- Efectos adversos:

El tratamiento con pentoxifilina tuvo que ser retirado en 8 pacientes por síntomas gastrointestinales leves. No observamos alteraciones en las enzimas hepáticas en ningún de los pacientes tratados. Tampoco encontramos alteraciones hematológicas ni efectos adversos grave en relación con el tratamiento a lo largo del estudio. 7 pacientes del grupo control y 3 del grupo pentoxifilina fueron perdidos a lo largo del seguimiento.

CAPÍTULO 8: EFECTO ANTIINFLAMATORIO DE PENTOXIFILINA

Tabla 31 .- Efecto de pentoxifilina en la función renal estimada por MDRD-4 y albuminuria.

		EUA(mg/día)	P¹	FGe*	P²
				ml/min/1,73 m²	
G. control	Basal	100(13-569)		40,1±12.4	
	6 meses	72 (10-569)	ns	37,±14,2	Ns
	12 meses	35 (10-194)	ns	35,7±13,4	Ns
G.pentoxifilina	Basal	71(15-725)		42,3±10,2	
	6 meses	55(11-626)	ns	43,2±12,4	Ns
	12 meses	58(10-867)	ns	44,7±11,3	Ns

- *p<0,000 entre grupos
- P¹ diferencias con respecto al periodo basal en cada grupo
- P² diferencias con respecto al periodo basal en cada grupo

CAPÍTULO 8: EFECTO ANTIINFLAMATORIO DE PENTOXIFILINA

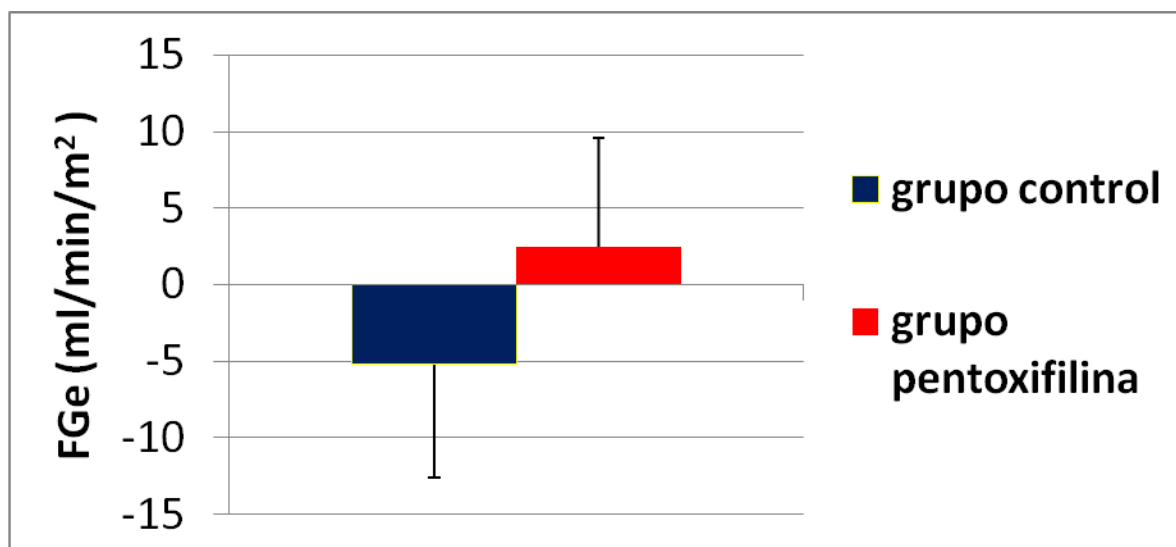


Figura 27: Cambios de FGe al final de seguimiento en ambos grupos de pacientes

8.7.- DISCUSIÓN

8.7.1.-Pentoxifilina e inflamación

Este estudio demuestra que el tratamiento con pentoxifilina disminuye los marcadores inflamatorios en pacientes con ERC no en diálisis. Existen numerosos estudios que han mostrado que la pentoxifilina inhibe la producción de los niveles mRNA de TNF α tanto in vitro como in vivo ²⁷⁶. Estudios posteriores han mostrado que la pentoxifilina también interfiere en la síntesis de otras citoquinas proinflamatorias: IL-1, IL-6 e IL-8, así como en la producción de anión superóxido²⁷⁷.

Aunque varios trabajos clínicos realizados en pacientes con nefropatía diabética han mostrado que la pentoxifilina disminuye a corto plazo el TNF- α sérico y urinario, no existen datos actuales en la literatura que muestren que la pentoxifilina disminuya otros marcadores inflamatorios en pacientes con ERC, tanto diabéticos como no diabéticos. Por primera vez, nosotros demostramos que el tratamiento con pentoxifilina en pacientes con ERC, disminuye hs-PCR, VSG y fibrinógeno sérico. Estos resultados corroboran los hallazgos en estudios animales sobre el efecto antiinflamatorio de la pentoxifilina²⁷⁷. Las

CAPÍTULO 8: EFECTO ANTIINFLAMATORIO DE PENTOXIFILINA

concentraciones de TNF- α disminuyen significativamente (de $6,6 \pm 1,9$ pg/ml a $3,6 \pm 1,7$ pg/ml, $p < 0,000$) en el grupo de pacientes tratados con pentoxifilina, pero también disminuyen en el grupo control (de $7,0 \pm 1,6$ pg/ml a $5,1 \pm 1,3$ pg/ml), aunque el descenso fue mayor en pacientes del grupo pentoxifilina ($p = 0,009$ respecto el grupo control). Este hecho se podría explicar por la intervención de algunos factores que limitan el estudio: 1) aunque basalmente no había diferencias en el uso de fármacos como bloqueantes del SRAA y/o estatinas, las dosis de estos fármacos se han podido modificar a lo largo del estudio y este hecho podría haber modificado parámetros inflamatorios, 2) en los criterios de inclusión, los pacientes debían llevar al menos 3 meses de seguimiento en la consulta, pero no podemos asegurar que en el grupo control hubiera pacientes con menor seguimiento, en los que la introducción de fármacos como los anteriormente mencionados podría haber modificado el efecto antiinflamatorio, y por último, en el grupo control parece que existe un mejor control de presión arterial a lo largo del seguimiento, aunque estas diferencias no fueron significativas. Sin embargo, las propiedades antiinflamatorias de la pentoxifilina pueden ser confirmadas por la disminución de los otros marcadores inflamatorios sólo en este grupo.

8.7.2.-Tratamiento con pentoxifilina y progresión de la enfermedad renal.

Los resultados de estudios clínicos y experimentales indican que la inhibición de la actividad de TNF- α por pentoxifilina se asocia con efectos beneficiosos a nivel renal, sugiriendo que la inhibición de esta citoquina puede tener aplicación clínica en evitar la progresión de nefropatía diabética²⁷⁸.

Algunos estudios recientes sugieren que la administración de pentoxifilina puede retrasar la progresión de la enfermedad renal, tanto en nefropatía diabética como no diabética. En los últimos años han sido publicados tres trabajos que analizan el impacto de tratamiento con pentoxifilina en la función renal de pacientes con ERC avanzada. En todos estos estudios, el tratamiento con pentoxifilina se asoció a un tratamiento base con bloqueantes del SRAA. Diskiín y cols²⁷⁹, realizaron un pequeño ensayo no randomizado que incluyó

CAPÍTULO 8: EFECTO ANTIINFLAMATORIO DE PENTOXIFILINA

hombres diabéticos y con proteinuria en rango nefrótico. Demostraron que los pacientes tratados con pentoxifilina tuvieron casi un 50% menos de progresión de la enfermedad renal tras un año de seguimiento comparados con el grupo control. Lin y cols²⁸⁰ hicieron un ensayo randomizado que incluyó 85 pacientes con proteinuria mayor de 500 mg/día. En el grupo tratado con pentoxifilina se observó una tendencia a la estabilización de la función renal. Por último, Perkins y cols llevaron a cabo un ensayo clínico randomizado y controlado con placebo, incluyendo 40 pacientes con ERC y de alto riesgo, con proteinuria mayor de 1g/24h. El tratamiento con pentoxifilina frenó la caída del FG respecto al grupo control (-1.2 ± 7.0 versus -7.2 ml/min/1.73 m²) y este efecto fue independiente del control de proteinuria²⁸¹.

Nuestros resultados son similares a los encontrados por Perkins y cols. Al año de tratamiento con pentoxifilina, el FG aumentó 2.5 ± 7.1 vs una caída de -4.4 ± 7.5 ml/min/1.73 m² en el grupo control ($p=0.012$). Probablemente la caída del FG en el trabajo de Perkins fue mayor, debido a la inclusión de pacientes con mayor riesgo: hipertensos y con mayor proteinuria. Igualmente, nosotros observamos una discrepancia entre la progresión de la enfermedad renal y la disminución de la EUA. Es innegable, que la proteinuria es uno de los principales factores de progresión de la enfermedad renal. Probablemente, la pentoxifilina además de teóricamente mejorar la presión intraglomerular, tiene un efecto antiinflamatorio actuando sobre factores que contribuyen a la fibrosis tubulointersticial, por lo que podría preservar función renal sin mejorar la EUA.

Los resultados de otros ensayos que usan pentoxifilina asociada a bloqueantes del SRAA han sido diferentes en relación a su efecto antiproteinúrico, aunque la mayoría, y sobre todo los realizados en pacientes con nefropatía diabética, han mostrado resultados favorables. Recientemente, se ha publicado un meta-análisis²⁸², que evaluó el efecto del tratamiento con pentoxifilina en pacientes con nefropatía diabética. Los resultados de este meta-análisis, muestran que en pacientes con proteinuria franca la pentoxifilina disminuye significativamente la misma, pero los resultados no son tan claros en pacientes con microalbuminuria. Estos hallazgos se confirman en nuestro trabajo, en el que la

CAPÍTULO 8: EFECTO ANTIINFLAMATORIO DE PENTOXIFILINA

mayor parte de los enfermos no tienen proteinuria nefrótica. Cuando nosotros analizamos de forma separada a los pacientes con nefropatía diabética (10 pacientes de cada grupo), encontramos una disminución de la albuminuria en el grupo tratado con pentoxifilina con respecto a los pacientes del grupo control, aunque estas diferencias no eran significativas probablemente por el pequeño número de pacientes de cada grupo. Sin embargo cuando separamos los pacientes con EUA mayor o menor de 300 mg/día, no encontramos diferencias con respecto a los datos totales.. El grupo de Navarro y cols^{283,284}, fueron los primeros en demostrar que el efecto antiproteinúrico de la pentoxifilina estaba directamente asociado con la reducción de TNF- α . Este hallazgo supuso la hipótesis de que la pentoxifilina a través de su efecto antiinflamatorio, y más específicamente a través de la modulación de la citoquina TNF- α tenía un efecto antiproteinúrico. Sin embargo, en nuestros resultados encontramos una discrepancia sobre esta hipótesis, a pesar de la disminución de las concentraciones de TNF- α , no existe un efecto antiproteinúrico. Una diferencia importante con el resto de ensayos clínicos es que los pacientes incluidos en nuestro trabajo son muy distintos: pacientes diabéticos y no diabéticos y con diferentes grados de proteinuria.

8.8.- CONCLUSIONES

- El tratamiento con pentoxifilina disminuye los marcadores inflamatorios y estabiliza la función renal, independientemente de no tener efecto sobre la EUA. Estos resultados deben ser confirmados en ensayos de mayor duración y que incluyan mayor número de pacientes para que tengan un impacto significativo en la práctica clínica.

CAPÍTULO 8: EFECTO ANTIINFLAMATORIO DE PENTOXIFILINA

CONCLUSIONES

CAPÍTULO 9: CONCLUSIONES

En resumen las conclusiones de los estudios realizados fueron las siguientes:

- Los pacientes con ERC tienen marcadores inflamatorios elevados: citoquinas como IL-6, IL-1 β y TNF- α ; y PCR respecto a pacientes sin enfermedad renal.
- El aumento de estos marcadores inflamatorios no se correlaciona con el grado de disfunción renal.
- Las citoquinas proinflamatorias se correlacionan estrechamente con otros marcadores inflamatorios más fáciles de medir en la clínica rutinaria como la PCR y el fibrinógeno sérico.
- Los marcadores inflamatorios como PCR y fibrinógeno sérico predicen mortalidad global en pacientes con ERC. La PCR además predice eventos cardiovasculares no fatales.
- Algunos tratamientos utilizados en la práctica clínica habitual reducen el estado inflamatorio de los pacientes con ERC: bloqueantes del SRAA como el olmesartan, estatinas, alopurinol y pentoxifilina.
- Las estatinas disminuyen parámetros inflamatorios independientemente de su acción sobre los lípidos y no afectan parámetros del sistema fibrinolítico.
- El olmesartan tiene efectos adicionales sobre el síndrome metabólico y la resistencia a la insulina en pacientes con ERC.
- El tratamiento con alopurinol reduce el riesgo de hospitalización de cualquier causa y eventos cardiovasculares en pacientes con ERC
- El tratamiento con alopurinol y pentoxifilina estabiliza la progresión de la ERC.

Podemos afirmar que los pacientes con ERC no en diálisis, en situación estable, tienen un estado de microinflamación crónica reflejada en un aumento de diferentes marcadores inflamatorios respecto a la población general. Algunos de estos marcadores fácilmente medibles en la rutina diaria, como la proteína C reactiva y el fibrinógeno identifican a los pacientes con peor

CAPÍTULO 9: CONCLUSIONES

pronóstico: mayor riesgo cardiovascular y mayor mortalidad global. Diferentes estrategias terapéuticas: estatinas, olmesartan, alopurinol y pentoxifilina, disminuyen estos marcadores inflamatorios y en algunos casos, a corto plazo mejoran el pronóstico de estos pacientes: progresión de la ERC, riesgo de hospitalización y riesgo cardiovascular.

ARTÍCULOS PUBLICADOS RELACIONADOS CON LA TESIS

ARTÍCULOS PUBLICADOS RELACIONADOS CON LA TESIS DOCTORAL

- Effect of allopurinol in chronic kidney disease progression and cardiovascular risk. **Goicoechea M**, de Vinuesa SG, Verdalles U, Ruiz-Caro C, Ampuero J, Rincón A, Arroyo D, Luño J. Clin J Am Soc 2010, 5:1388-1393
- Serum fibrinogen levels are an independent predictor of mortality in patients with chronic kidney disease (CKD) stages 3 and 4. **Goicoechea M**, de Vinuesa SG, Gómez-Campderá F, Aragoncillo I, Verdalles U, Mosse A, Luño J. Kidney Int 2008,(suppl) 111: S67-S70
- Effects of atorvastatin on inflammatory and fibrinolytic parameters in patients with chronic kidney disease. **Goicoechea M**, de Vinuesa SG, Lahera V, Cachafeiro V, Gómez-Campderá F, Vega A, Abad S, Luño J. J Am Soc Nephrol 2006, 17 (suppl 3): S231-S235
- Insulin resistance, inflammatory biomarkers, and adipokines in patients with chronic kidney disease: effects of angiotensin II blockade. De Vinuesa, **Goicoechea M**, Kanter J, Puerta M, Cachafeiro V, Lahera V, Gómez-Campderá F, Luño J. J Am Soc Nephrol 2006, 17 (suppl 3): S206-S212.
- Predictive cardiovascular risk factors in patients with chronic kidney disease (CKD). **Goicoechea M**, de Vinuesa SG, Gómez-Campderá F, Luño J. Kidney Int (suppl) 2005, 93:S35-S38

REFERENCIAS

- ¹ Papanicolaou DA, Vgontzas AN. Interleukin-6: The endocrine cytokine. *J Clin Endocrin Metab* 2000, 85: 1331–1333.
- ² Stenvinkel P, Pecoits-Filho R, Lindholm B. Coronary artery disease in end-stage renal disease—No longer a simple plumbing problem. *J Am Soc Nephrol* 2003, 14: 1927–1939.
- ³ Girndt M, Sester U, Kaul H, Köhler H. Production of proinflammatory and regulatory monokines in hemodialysis patients shown at a single cell level. *J Am Soc Nephrol* 1998, 9:1689-1696.
- ⁴ Carracedo J, Ramirez R, Madueno JA et al. Cell apoptosis and hemodialysis-induced inflammation. *Kidney Int* 2002, 61(supl80):89-93..
- ⁵ Heidenreich S, Schmidt M, Bachmann J, Harrach B. Apoptosis of monocytes cultured from long-term hemodialysis patients. *Kidney Int.* 1996, 49:792-799.
- ⁶ Bemelmans MH, Gouma DJ, Buurman, WA. Influence of nephrectomy on tumor necrosis factor clearance in a murine model. *J Immunol* 1993, 150:2007-2017.
- ⁷ Poole, S, Bird, TA, Selkirk, S, et al. Fate of injected interleukin 1 in rats: sequestration and degradation in the kidney. *Cytokine* 1990, 2:416-422.
- ⁸ Cappelli, G, Tetta, C, Canaud, B. Is biofilm a cause of silent chronic inflammation in haemodialysis patients? A fascinating working hypothesis. *Nephrol Dial Transplant* 2005, 20:266-270.
- ⁹ Pecoits-Filho, R, Stenvinkel, P, Wang, AY, et al. Chronic inflammation in peritoneal dialysis: the search for the holy grail?. *Perit Dial Int* 2004, 24:327-339.
- ¹⁰ Fein, PA, Rafiz, MA, Gadh R, Chattopadhyay J, Blaustein D, Mushnick R, Avram MM. Malnutrition and inflammation in peritoneal dialysis patients. *Kidney Int* 2003, 87: S97-S91.

- ¹¹ Yeun, JY, Kaysen, GA. Acute phase proteins and peritoneal dialysate albumin loss are the main determinants of serum albumin in peritoneal dialysis patients. *Am J Kidney Dis* 1997, 300:923- 927.
- ¹² López-Gómez, JM, Perez-Flores, I, Jofre, R, et al. Presence of a failed kidney transplant in patients who are on hemodialysis is associated with chronic inflammatory state and erythropoietin resistance. *J Am Soc Nephrol* 2004, 15:2494-2501.
- ¹³ Menon V, Wang X, Greene T, Beck GJ, Kusek JW, Marcovina SM, Levey AS, Sarnak MJ: Relationship between Creactive protein, albumin, and cardiovascular disease in patients with chronic kidney disease. *Am J Kidney Dis* 2003, 42:44–52.
- ¹⁴ Eustace JA, Astor B, Muntner PM, Ikizler TA, Coresh J. Prevalence of acidosis and inflammation and their association with low serum albumin in chronic kidney disease. *Kidney Int* 2004, 65: 1031–1040.
- ¹⁵ Hasper, D, Hummel, M, Kleber, FX, et al. Systemic inflammation in patients with heart failure. *Eur Heart J* 1998, 19:761- 765.
- ¹⁶ Sato, Y, Takatsu, Y, Kataoka, K, et al. Serial circulating concentrations of C-reactive protein, interleukin (IL)-4, and IL-6 in patients with acute left heart decompensation. *Clin Cardiol* 1999; 22:811-813.
- ¹⁷ Sharma, R, Bolger, AP, Li, W, Davlouros, PA. Elevated circulating levels of inflammatory cytokines and bacterial endotoxin in adults with congenital heart disease. *Am J Cardiol* 2003; 92:188- 193.
- ¹⁸ Locatelli, F, Canaud, B, Eckardt, KU, et al. The importance of diabetic nephropathy in current nephrological practice. *Nephrol Dial Transplant* 2003; 18:1716- 1725.
- ¹⁹ Himmelfarb, J, Stenvinkel, P, Ikizler, TA, Hakim, RM. The elephant in uremia: oxidant stress as a unifying concept of cardiovascular disease in uremia. *Kidney Int* 2002; 62:1524-1538.

CAPÍTULO 11: REFERENCIAS

-
- ²⁰ Spittle, MA, Hoenich, NA, Handelsman, GJ, et al. Oxidative stress and inflammation in hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 2001; 38:1408-1413.
- ²¹ Mezzano, D, Pais, EO, Aranda, E, et al. Inflammation, not hyperhomocysteinemia, is related to oxidative stress and hemostatic and endothelial dysfunction in uremia. *Kidney Int* 2001; 60:1844-1850.
- ²² Kalantar-Zadeh, K, Kopple, JD, Deepak, S, et al. Food intake characteristics of hemodialysis patients as obtained by food frequency questionnaire. *J Ren Nutr* 2002; 12:17-31.
- ²³ Langlois, M, Duprez, D, Delanghe, J, et al. Serum vitamin C concentration is low in peripheral arterial disease and is associated with inflammation and severity of atherosclerosis. *Circulation* 2001; 103:1863-1868.
- ²⁴ Deicher, R, Ziai, F, Bieglmayer, C, et al. Low total vitamin C plasma level is a risk factor for cardiovascular morbidity and mortality in hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol* 2005;16:1811-1818.
- ²⁵ Keane, WF, Collins, AJ. Influence of co-morbidity on mortality and morbidity in patients treated with hemodialysis. *Am J Kidney Dis* 1994; 24:1010-1018
- ²⁶ Kshirsagar, AV, Moss, KL, Elter, JR, et al. Periodontal disease is associated with renal insufficiency in the Atherosclerosis Risk In Communities (ARIC) study. *Am J Kidney Dis* 2005; 45:650-657.
- ²⁷ Sarnak, MJ, Jaber, BL. Mortality caused by sepsis in patients with end-stage renal disease compared with the general population. *Kidney Int* 2000; 58:1758-64.
- ²⁸ Papagianni A, Kalovoulos M, Kirmizis D, et al. Carotid atherosclerosis is associated with inflammation and endothelial cell adhesion molecules in chronic haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 2003; 18: 113-119

CAPÍTULO 11: REFERENCIAS

- ²⁹ Park CW, Shin YS, Kim CM, et al. Increased C-reactive protein following hemodialysis predicts cardiac hypertrophy in chronic hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 2002; 40: 1230-1239
- ³⁰ Niebauer J, Volk H-D, Kemp M, et al: Endotoxin and immune activation in chronic heart failure: A prospective cohort study. *Lancet* 1999; 353:1838-1842
- ³¹ Aukrust P, Ueland T, Lien E, et al. Cytokine network in congestive heart failure secondary to ischemic or idiopathic dilated cardiomyopathy. *Am J Cardiol.* 1999; 83: 376-382
- ³² Munger MA, Johnson B, Amber IJ, et al. Circulating concentrations of proinflammatory cytokines in mild or moderate heart failure secondary to ischemic or idiopathic dilated cardiomyopathy. *Am J Cardiol.* 1996; 77: 723-727
- ³³ Wang TJ, Larson MG, Levy D, et al. C-reactive protein is associated with subclinical epicardial coronary calcification in men and women. *Circulation* 2002;106:1189-1191
- ³⁴ Doherty TM, Asotra K, Fitzpatrick LA, et al: Calcification in atherosclerosis: bone biology and chronic inflammation at the arterial crossroads. *Proc Natl Acad Sci USA* 2003 100: 11201–11206
- ³⁵ Pecoits-Filho, R, Stenvinkel, P, Marchlewska, A, Heimbürger, O. A functional variant of the myeloperoxidase gene is associated with cardiovascular disease in end-stage renal disease patients. *Kidney Int Suppl* 2003; :S172-6.
- ³⁶ Chen, LP, Chiang, CK, Chan, CP, et al. Does periodontitis reflect inflammation and malnutrition status in hemodialysis patients?. *Am J Kidney Dis* 2006; 47:815-822.
- ³⁷ Craig, RG, Kotanko, P, Kamer, AR, Levin, NW. Periodontal diseases--a modifiable source of systemic inflammation for the end-stage renal disease patient on haemodialysis therapy?. *Nephrol Dial Transplant* 2007; 22:312-315.

- ³⁸ Ketteler, M, Bongartz, P, Westenfeld, R, et al. Association of low fetuin-A (AHSG) concentrations in serum with cardiovascular mortality in patients on dialysis: A cross-sectional study. *Lancet* 2003; 361:827-833.
- ³⁹ Mohamed-Ali V, Goodrick S, Rawesh A, et al. Subcutaneous adipose tissue releases interleukin-6, but not tumor necrosis factor-alpha, in vivo. *J Clin Endocrinol Metab.* 1997;82:4196-4200.
- ⁴⁰ Vannini FD, Antunes AA, Caramori JC, Martin LC, Barretti P. Associations between nutritional markers and inflammation in hemodialysis patients. *Int Urol Nephrol* 2009, 41:1003-9
- ⁴¹ Visser M, Bouter LM, McQuillan GM, et al. Elevated C-reactive protein levels in overweight and obese adults. *JAMA* 1999; 282: 2131-2135
- ⁴² Ouchi N, Kihara S, Funahashi T, et al. Reciprocal association of C-reactive protein with adiponectin in blood stream and adipose tissue. *Circulation* 2003; 107: 671-677
- ⁴³ Festa A, D'Agostino R, Howard G, et al. Chronic subclinical inflammation as part of the insulin resistance syndrome. The Insulin Resistance Atherosclerosis Study (IRAS). *Circulation* 2000; 102: 42-47
- ⁴⁴ Tracey McLaughlin T, Abbasi F, Lamendola C, et al. Differentiation between obesity and insulin resistance in the association with C-reactive protein. *Circulation* 2002; 106; 2908-2913
- ⁴⁵ Fliser D, Pacini G, Engelleiter R, et al. Insulin resistance and hyperinsulinemia are already present in patients with incipient renal disease. *Kidney Int* 1998; 53: 1342-1347
- ⁴⁶ Stenvinkel P, Marchlewska A, Pecoits-Filho R, Heimbürger O, Zhang Z, Hoff C, Holmes C, Axelsson J, Arvidsson S, Schalling M, Barany P, Lindholm B, Nordfors L. Adiponectin in renal disease: relationship to phenotype and genetic variation in the gene encoding adiponectin. *Kidney Int* 2004, 65:274-81

- ⁴⁷ Qureshi, AR, Alvestrand, A, Divino-Filho, JC, et al. Inflammation, malnutrition, and cardiac disease as predictors of mortality in hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol* 2002; 13 (Suppl 1):S28-S36.
- ⁴⁸ Kaysen, GA, Dubin, JA, Muller, HG, et al. Relationships among inflammation nutrition and physiologic mechanisms establishing albumin levels in hemodialysis patients. *Kidney Int* 2002; 61:2240-2249.
- ⁴⁹ Kalantar-Zadeh, K, Kopple, JD. Relative contributions of nutrition and inflammation to clinical outcome in dialysis patients. *Am J Kidney Dis* 2001; 38:1343-50.
- ⁵⁰ Herbelin A, Urena P, Nguyen AT, Zingraff J, Descamps-Latscha B: Elevated circulating levels of interleukin-6 in patients with chronic renal failure. *Kidney Int* 1991, 39: 954–960.
- ⁵¹ Ceballos-Picot I, Witko-Sarsat V, Merad-Boudia M, Nguyen AT, Thevenin M, Jaudon MC, Zingraff J, Verger C, Jungers P, Descamps-Latscha B: Glutathione antioxidant system as a marker of oxidative stress in chronic renal failure. *Free Radic Biol Med* 1996, 21: 845–853.
- ⁵² Martin-Mateo MC, Sanchez-Portugal M, Iglesias S, de Paula A, Bustamante J: Oxidative stress in chronic renal failure. *Ren Fail* Mar 1999, 21: 155–167.
- ⁵³ McGrath LT, Douglas AF, McClean E, Brown JH, Doherty CC, Johnston GD, Archbold GP: Oxidative stress and erythrocyte membrane fluidity in patients undergoing regular dialysis. *Clin Chim Acta* 1995, 235: 179–188.
- ⁵⁴ Loughrey CM, Young IS, Lightbody JH, McMaster D, Mc-Namee PT, Trimble ER: Oxidative stress in haemodialysis. *QJM* 1994, 87: 679–683.
- ⁵⁵ Miyata T, Wada Y, Cai Z, Iida Y, Horie K, Yasuda Y, Maeda K, Kurokawa K, van Ypersele de Strihou C: Implication of an increased oxidative stress in the formation of advanced glycation end products in patients with end-stage renal failure. *Kidney Int* 1997, 51: 1170–1181.

- ⁵⁶ Odetti P, Cosso L, Pronzato MA, Dapino D, Gurreri G: Plasma advanced glycosylation end-products in maintenance haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 1995, 10: 2110–2113.
- ⁵⁷ Miyata T, van Ypersele de Strihou C, Kurokawa K, Baynes JW: Alterations in nonenzymatic biochemistry in uremia: origin and significance of “carbonyl stress” in long-term uremic complications. *Kidney Int* 1999, 55: 389–399.
- ⁵⁸ Cavaillon JM, Poignet JL, Fitting C, Delons S: Serum interleukin-6 in long-term hemodialyzed patients. *Nephron* 1992, 60: 307–313.
- ⁵⁹ Libetta C, De Nicola L, Rampino T, De Simone W, Memoli B: Inflammatory effects of peritoneal dialysis: Evidence of systemic monocyte activation. *Kidney Int* 1996, 49: 506–511.
- ⁶⁰ Pereira BJ, Poutsika DD, King AJ, Strom JA, Narayan G, Levey AS, Dinarello CA: In vitro production of interleukin-1 receptor antagonist in chronic renal failure, CAPD and HD. *Kidney Int* 1993, 42: 1419–142.
- ⁶¹ Oberg BP, McMenamin E, Lucas FL, McMonagle E, Morrow J, Ikizler TA, Himmelfarb J: Increased prevalence of oxidant stress and inflammation in patients with moderate to severe chronic kidney disease *Kidney Int* 2004, 65: 1009–1016.
- ⁶² Pupim LB, Himmelfarb J, McMonagle E, Shyr Y, Ikizler TA: Influence of initiation of maintenance hemodialysis on biomarkers of inflammation and oxidative stress. *Kidney Int* 2004, 65: 2371–2379.
- ⁶³ Ridker PM, Hennekens CH, Buring JE, Rifai N: C-reactive protein and other markers of inflammation in the prediction of cardiovascular disease in women. *N Engl J Med* 2000, 342:836–843.
- ⁶⁴ Kaysen GA, Greene T, Daugirdas JT, Kimmel PL, Schulman GW, Toto RD, Levin NW, Yan G; HEMO Study Group: Longitudinal and cross-sectional effects of C-reactive protein, equilibrated normalized protein catabolic rate, and serum

bicarbonate on creatinine and albumin levels in dialysis patients. *Am J Kidney Dis* 2003, 42: 1200–1211.

⁶⁵ Kaysen GA, Dubin JA, Müller HG, Rosales LM, Levin NW: The acute-phase response varies with time and predicts serum albumin levels in hemodialysis patients. The HEMO Study Group. *Kidney Int* 2000, 58: 346–352.

⁶⁶ Ohnishi S, Maeda S, Nishiguchi S, Arao T, Shimada K. Structure of the mouse C-reactive protein gene. *Biochem Biophys Res Commun* 1988, 156:814-822.

⁶⁷ Panichi V, Migliori M, De Pietro S. C-reactive protein in patients with chronic renal diseases. *Ren Fail* 2001; 23 :551-562.

⁶⁸ Stenvinkel P, Heimbürger O, Paultre F, et al. Strong association between malnutrition, inflammation, and atherosclerosis in chronic renal failure. *Kidney Int* 1999, 55: 1899-1911

⁶⁹ Panichi V, Migliori M, De Pietro S, et al. C-reactive protein and interleukin-6 levels are related to renal function in predialytic chronic renal failure. *Nephron* 2002; 91:594-600.

⁷⁰ Ortega O, Rodriguez I, Gallar P, et al. Significance of high C-reactive protein levels in pre-dialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 2002, 17: 1105-109

⁷¹ Shlipak MG, Fried LF, Crump C, et al. Elevations of inflammatory and procoagulant biomarkers in elderly persons with renal insufficiency. *Circulation* 2003, 107: 87-93.

⁷² Wang AYM, Woo J, Lam CWK, et al. Is a single time-point C-reactive protein predictive of outcome in peritoneal dialysis patients? *J Am Soc Nephrol* 2003; 14: 1871-1879.

⁷³ Bayes B, Pastor MC, Bonal J, et al. Homocysteine, C-reactive protein, lipid peroxidation and mortality in hemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 2003, 18: 106-112.

- ⁷⁴ Stenvinkel P, Wanner C, Metzger T, et al. Inflammation and outcome in end-stage renal failure: Does female gender constitute a survival advantage? *Kidney Int* 2002, 62: 1791-1798
- ⁷⁵ Iseki K, Tozawa M, Yoshi S, Fukiyama K. Serum C-reactive protein (CRP) and risk of death in chronic dialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 1999, 14: 1956-60.
- ⁷⁶ Zimmermann J, Herrlinger S, Pruy A, Metzger T, Wanner C. Inflammation enhances cardiovascular risk and mortality in hemodialysis patients. *Kidney Int* 1999, 55:648-58.
- ⁷⁷ Yeun JY, Levine RA, Martadilak V, Kaysen GA. C-reactive protein predicts all-cause and cardiovascular mortality in hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 2000, 35: 469-476.
- ⁷⁸ Pepys MB, Rowe IF, Baltz ML. C-reactive protein: binding to lipids and lipoproteins. *Int Rev Exp Pathol* 1985; 27: 83-111.
- ⁷⁹ Chang MK, Binder CJ, Torzewski M, Witztum JL. C-reactive protein binds to both oxidized LDL and apoptotic cells through recognition of a common ligand: phosphorylcholine of oxidized phospholipids. *Proc Natl Acad Sci USA* 2002; 99:13043-13048-
- ⁸⁰ Bhakdi S, Torzewski M, Klouche M, Hemmes M. Complement and atherogenesis. Binding of CRP to degraded, nonoxidized LDL enhances complement activation. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1999;19: 2348-2354.
- ⁸¹ Zwaka TP, Hombach V, Torzewski J. C-reactive protein mediated low density lipoprotein uptake by macrophages: implications for atherosclerosis. *Circulation* 2001; 103: 1194-1197.
- ⁸² Cermak J, Key NS, Bach RR, et al. C-reactive protein induces human peripheral blood monocytes to synthesize tissue factor. *Blood*. 1993; 82: 513-520.

CAPÍTULO 11: REFERENCIAS

- ⁸³ Verma S, Wang CH, Li SH, et al. A self-fulfilling prophecy: C-reactive protein attenuates nitric oxide production and inhibits angiogenesis. *Circulation*. 2002; 106: 913-919
- ⁸⁴ Pasceri V, Willerson JT, Yeh ET. Direct proinflammatory effect of C-reactive protein on human endothelial cells. *Circulation*. 2000; 102: 2165-2168
- ⁸⁵ Pasceri V, Chang J, Willerson JT, et al. Modulation of C-reactive protein-mediated monocyte chemoattractant protein-1 induction in human endothelial cells by anti-atherosclerosis drugs. *Circulation* 2001; 103: 2531-2534
- ⁸⁶ Wang CH, Li SH, Weisel R, et al. C-reactive protein upregulates angiotensin type 1 receptors in vascular smooth muscle cells. *Circulation* 2003; 107: 1783-1789.
- ⁸⁷ Pearson TA, Mensah GA, Alexander RW, et al. Markers of inflammation and cardiovascular diseaseapplication to clinical and public health practice: A statement for healthcare professionals from the Centers for Disease Control and Prevention and the American Heart Association. *Circulation* 2003; 107: 499 – 511.
- ⁸⁸ Zacho J, Tybjaerg-Hansen A, Jensen JS, Grande P, Sillesen H, Nordestgaard BG: Genetically elevated C-reactive protein and ischemic vascular disease. *N Engl J Med* 2008, 359: 1897–1908.
- ⁸⁹ Marculescu R, Mlekusch W, Exner M, Sabeti S, Michor S, Rumpold H, Mannhalter C, Minar E, Wagner O, Schillinger M: Interleukin-1 cluster combined genotype and restenosis after balloon angioplasty. *Thromb Haemost* 2003, 90: 491–500.
- ⁹⁰ Snaedal S, Heimburger O, Qureshi A et al. Comorbidity and acute clinical events as determinants of C-reactive protein variationin hemodialysis patients: implications for patient survival. *Am J Kidney Dis* 2009; 53:1024-1033

- ⁹¹ Erik Ingelsson MD, Johan Årnlöv MD, PhD, Johan Sundström MD, PhD and Lars Lind MD, PhD[†]. Inflammation, as Measured by the Erythrocyte Sedimentation Rate, Is an Independent Predictor for the Development of Heart Failure . J Am Coll Cardiol 2005; 45:1802-6
- ⁹² Arik N, Bedir A, Günaydin M, Adam B, Halefi I. Do erythrocyte sedimentation rate and C-reactive protein levels have diagnostic usefulness in patients with renal failure?. Nephron 2000; 86:224.
- ⁹³ Danesh J, Collins R, Appleby P, Peto R: Association of fibrinogen, C-reactive protein, albumin, or leukocyte count with coronary heart disease: Meta-analyses of prospective studies. JAMA 1998, 279: 1477–1482.
- ⁹⁴ Kaysen GA, Chertow GM, Adhikarla R, Young B, Ronco C, Levin NW: Inflammation and dietary protein intake exert competing effects on serum albumin and creatinine in hemodialysis patients. Kidney Int 2001, 60: 333–340.
- ⁹⁵ Kaysen GA, Dubin JA, Müller HG, Mitch WE, Rosales LM, Levin NW: Relationships among inflammation nutrition and physiologic mechanisms establishing albumin levels in hemodialysis patients. Kidney Int 2002, 61: 2240–2249.
- ⁹⁶ Beddhu S, Kaysen GA, Yan G, Sarnak M, Agodoa L, Ornt D, Cheung AK, HEMO Study Group. Association of serum albumin and atherosclerosis in chronic hemodialysis patients. Am J Kidney Dis. 2002; 40:721–727.
- ⁹⁷ Owen WFJr, Lew NL, Liu Y, Lowrie EG, Lazarus JM. The reduction ratio and serum albumin concentration as predictors of mortality in patients undergoing hemodialysis. N Engl J Med. 1993;329:1001–1006
- ⁹⁸ Kalantar-Zadeh K, Kilpatrick RD, Kuwae N. et al. Revisiting mortality predictability of serum albumin in the dialysis population: time dependency, longitudinal changes and population-attributable fraction. Nephrol Dial Transplant. 2005;20:1880–1888.

CAPÍTULO 11: REFERENCIAS

- ⁹⁹ Kaysen GA, Dubin JA, Muller HG, Rosales L, Levin NW, Mitch WE, HEMO study group. Inflammation and reduced albumin synthesis associated with stable decline in serum albumin in hemodialysis patients. *Kidney Int.* 2004; 65:1408–1415.
- ¹⁰⁰ Nacimientto MM, Pecoits-Filho R, Qureshi AR. et al. The prognostic impact of fluctuating levels of C-reactive protein in Brazilian haemodialysis patients: a prospective study. *Nephrol Dial Transplant.* 2004;19: 2803–2809.
- ¹⁰¹ Tsirpanlis G, Bagos P, Ioannou D. et al. Exploring inflammation in hemodialysis patients: persistent and superimposed inflammation. A longitudinal study. *Kidney Blood Press Res.* 2004; 27:63–70.[
- ¹⁰² Stevinkel P, Heimbürger O, Paultre F. et al. Strong association between malnutrition, inflammation, and atherosclerosis in chronic renal failure. *Kidney Int.* 1999;55:1899–1911
- ¹⁰³ Foley RN, Parfrey PS, Harnett JD. et al. Hypoalbuminemia, cardiac morbidity, and mortality in end-stage renal disease. *J Am Soc Nephrol.* 1996;7:728–736.
- ¹⁰⁴ Nehal Rachit Shah and Francis Dumler. Hypoalbuminaemia – A Marker of Cardiovascular Disease in Patients with Chronic Kidney Disease Stages II – IV. *Int J Med Sci* 2008; 5:366-370.
- ¹⁰⁵ Descamps-Latscha B, Herbelin A, Nguyen AT, Zingraff J, Jungers P, Chatenoud L. Immune system dysregulation in uremia. *Semin Nephrol* 1994, 14:253-260..
- ¹⁰⁶ Pereira BJ, Sondgrass B, Barber G, Perella C, Chopra S, King AJ. Cytokine production during in Vitro hemodialysis with new and formadehyde or renalin-reprocessed cellulose dialyzers. *J Am Soc Nephrol* 1995, 6:1304-1308.
- ¹⁰⁷ Lo WK. Serum parameters, inflammation, renal function and patient outcome. *Contrib Nephrol* 2006, 150:152-155.

- ¹⁰⁸ Avesani CM, Carrero JJ, Axelson J, Qureshi AR, Lindholm B, Stenvinkel P. Inflammation and wasting in chronic kidney disease partners in crime. *Kidney Int* 2006, 70:S8-S13..
- ¹⁰⁹ Carrero JJ, Yilmaz MI, Lindholm B, Stenvinkel P. Cytokine dysregulation in chronic kidney disease: How can we treat it?. *Blood Purif* 2008, 26:291-299.
- ¹¹⁰ Sester U, Sester M, HauK M , Kaul H, Kohler H, Girndt M. T-cell activation follows Th1 rather than TH2 patterns in hemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 2000, 15:1217-1223
- ¹¹¹ Libetta C, Rampino T, Dal Canton A. Polarization of T-Helper lymphocytes toward the Th2 phenotype in uremic patients. *Am J kidney Dis* 2001, 38:286-295.
- ¹¹² Stenvinkel P, Ketteler M, Johnson R, Lindholm B, Pecoits-Filho T, Riella M. Heimbürger , Cederholm T and Girndt M. IL-10, IL-6 and TNF- α : central factors in the altered cytokine network of uremia- The good, the bad and the ugly. *Kidney Int* 2005, 67:1216-1233.
- ¹¹³ Stenvinkel P, Barany P, Heimbürger O, Pecoits-Filho R, Lindholm B. Mortality, malnutrition and atherosclerosis in ESRD: what is the role of interleukin-6?. *Kidney Int suppl*, 2002, 62:103-108.
- ¹¹⁴ Morita Y, Yamamura, M, Kashihara, N, Makino, H. Increased production of interleukin-10 and inflammatory cytokines in blood monocytes of hemodialysis patients. *Res Commun Mol Pathol Pharmacol* 1997, 98: 19–33.
- ¹¹⁵ Ross, R: Atherosclerosis: An inflammatory disease. *N Engl J Med* 1999 ,340: 115–126,
- ¹¹⁶ Descamps-Latscha B, Herbelin, A, Nguyen, AT, et al: Balance between IL-1 β , TNF- α , and their specific inhibitors in chronic renal failure and maintenance dialysis. *J Immunol* 1995 ,154: 882–892,

- ¹¹⁷ Suzuki K; Kuriyama M; Saito T; Ichinose A: Plasma lipoprotein(a) levels and expression of the apolipoprotein(a) gene are dependent on the nucleotide polymorphisms in its 5'-flanking region. *J Clin Invest* 1997, 99: 1361–1366.
- ¹¹⁸ Dieplinger H, Lackner C, Kronenberg F, Sandholzer C, Lhotta K, Hoppichler F, Graf H, König P: Elevated plasma concentrations of lipoprotein (a) in patients with end-stage renal disease are not related to the size polymorphism of apolipoprotein (a). *J Clin Invest* 1993, 91: 397–401.
- ¹¹⁹ Van Lenten BJ, Hama SY, de Beer FC, Stafforini DM, McIntyre TM, Prescott SM, La Du BN, Fogelman AM, Navab M: Anti-inflammatory HDL becomes pro-inflammatory during the acute phase response. Loss of protective effect of HDL against LDL oxidation in aortic wall cell cocultures. *J Clin Invest* 1995, 96: 2758–2767.
- ¹²⁰ Vaccaro F, Mulè G, Cottone S, Soresi M, Giannitrapani L, Vadalà A, Sparacino V, Calabrese S, Picone FP, Montalto G, Cerasola G. Circulating levels of adhesion molecules in chronic kidney disease correlate with the stage of renal disease and with C-reactive protein. *Arch Med Res* 2007, 38:534-8.
- ¹²¹ Blankenberg S, Barbaux S, Tiret L. Adhesion molecules and atherosclerosis. *Atherosclerosis* 2003; 170: 191–203.
- ¹²² Bonomini M, Reale M, Santarelli P, Stuard S, Settefrati N, Albertazzi A soluble adhesion molecules in chronic renal failure and dialysis patients. *Nephron* 1998; 79: 399–407.
- ¹²³ Stenvinkel P, Lindholm B, Heimbürger M, Heimbürger O. Elevated serum levels of soluble adhesion molecules predict death in pre-dialysis patients: association with malnutrition, inflammation, and cardiovascular disease. *Nephrol Dial Transplant* 2000, 15:1624-30.
- ¹²⁴ Kannel WB: The Framingham Study: Its 50-year legacy and future promise. *J Atheroscler Thromb* 2000, 6: 60–66.

- ¹²⁵ Koda Y, Nishi S, Suzuki M, Hirasawa Y: Lipoprotein(a) is a predictor for cardiovascular mortality of hemodialysis patients. *Kidney Int Supp* 1999, 1 71: S251–S253.
- ¹²⁶ Guo-Fen T, De Jong F, Apostolopoulos J, Nagashima M, Fidge N, Schreiber G, Howlett G: Effect of acute inflammation on rat apolipoprotein mRNA levels. *Inflammation* 1987, 11: 241–251.
- ¹²⁷ Hwang SJ, Ballantyne CM, Sharrett AR, Smith LC, Davis CE, Gotto AM Jr, Boerwinkle E: Circulating adhesion molecules VCAM-1, ICAM-1, and E-selectin in carotid atherosclerosis and incident coronary heart disease cases: The Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study. *Circulation* 1997, 96: 4219–4225.
- ¹²⁸ Lorant DE, Topham MK, Whatley RE, McEver RP, McIntyre TM, Prescott SM, Zimmerman GA: Inflammatory roles of Pselectin. *J Clin Invest* 1993, 92: 559–570.
- ¹²⁹ U.S. Renal Data System: 1995 Annual Data Report. *Am J Kidney Dis* 1999, 26: S69–S84.
- ¹³⁰ Panichi V, Taccola D, Rizza GM, Consani C, Migliori M, Filippi C, Paoletti S, Sidoti A, Borracelli D, Panicucci E, Giovannini L: Ceruloplasmin and acute phase protein levels are associated with cardiovascular disease in chronic dialysis patients. *J Nephrol* 2004, 17: 715–720.
- ¹³¹ Tripepi G, Mallamaci F, Zoccali C. Inflammation markers, adhesion molecules, and all-cause and cardiovascular mortality in patients with ESRD: searching for the best risk marker by multivariate modeling *J Am Soc Nephrol* 2005, 16[Suppl 1]: S83–S88.
- ¹³² Suliman ME, Qureshi AR, Carrero JJ, Ba'ra'ny P, Yilmaz MI, Snaedal-Jonsdottir S, Alvestrand A, Heimbürger O, Lindholm B, Stenvinkel P: The long pentraxin PTX-3 in prevalent hemodialysis patients: associations with comorbidities and mortality. *QJM* 2008, 101: 397–405.

- ¹³³ Lowrie EG, Lew NL: Death risk in hemodialysis patients: the predictive value of commonly measured variables and an evaluation of death rate differences between facilities. *Am J Kidney Dis* 1990, 15: 458–482.
- ¹³⁴ Yeun JY, Levine RA, Mantadilok V, Kaysen GA: C-reactive protein predicts all cause and cardiovascular mortality in hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 2000, 35: 469–476.
- ¹³⁵ Stenzel KH, Rubin AL: Interleukin-6 predicts hypoalbuminemia, hypocholesterolemia, and mortality in hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 1998, 32: 107–114,.
- ¹³⁶ Honda H, Qureshi AR, Heimbürger O, Barany P, Wang K, Pecoits-Filho R, Stenvinkel P, Lindholm B. Serum albumin, c-reactive protein, interleukin-6 and fetuin A as predictors of malnutrition, cardiovascular disease and mortality in patients with ESRD. *Am J Kidney Dis* 2006, 47:139-148.
- ¹³⁷ Zoccali C, Tripepi G, Mallamaci F: Dissecting inflammation in ESRD: do cytokines and c-reactive protein have a complementary prognostic value for mortality in dialysis patients? *J Am Soc Nephrol* 2006;17:S169–S173.
- ¹³⁸ Pecoits-Filho R, Barany, B, Lindholm, B, et al: Interleukin-6 and its receptor is an independent predictor of mortality in patients starting dialysis treatment. *Nephrol Dial Transplant* 2002, 17: 1684–1688,
- ¹³⁹ Ridker PM, Rifai N, Stampfer MJ, Hennekens CH. Plasma concentration of interleukin-6 and the risk of future myocardial infarction among apparently healthy men. *Circulation* 2000, 101: 1767-72
- ¹⁴⁰ Kato A, Takita T, Maruyama Y, Hishida A. Chlamydial infection and progression of carotid atherosclerosis in patients on regular haemodialysis. *Nephrol Dial Transplant* 2004, 19: 2539–2546,
- ¹⁴¹ Kimmel PL, Phillips TM, Simmens SJ, et al: Immunologic function and survival in hemodialysis patients. *Kidney Int* 1998, 54: 236–244,

CAPÍTULO 11: REFERENCIAS

- ¹⁴² Gielen S, Adams V, Mobius-Winkler S, Linke A, Erbs S, Yu J, Kempf W, Schubert A, Schuler G, Hambrecht R: Anti-inflammatory effects of exercise training in the skeletal muscle of patients with chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2003;42:861–868
- ¹⁴³ Castaneda C, Gordon PL, Uhlin KL, Levey AS, Kehayias JJ, Dwyer JT, Fielding RA, Roubenoff R, Singh MF: Resistance training to counteract the catabolism of a low-protein diet in patients with chronic renal insufficiency: a randomized, controlled trial. *Ann Intern Med* 2001;135:965–976
- ¹⁴⁴ Friedman A, Moe S: Review of the effects of omega–3 supplementation in dialysis patients. *Clin J Am Soc Nephrol* 2006;1:182–192
- ¹⁴⁵ Saifullah A, Watkins BA, Saha C, Li Y, Moe SM, Friedman AN: Oral fish oil supplementation raises blood omega–3 levels and lowers c-reactive protein in haemodialysis patients: a pilot study. *Nephrol Dial Transplant* 2007;22:3561–3567
- ¹⁴⁶ Stenvinkel P, Lindholm B, Heimbürger O. Novel approaches in an integrated therapy of inflammatory-associated wasting in end-stage renal disease. *Semin Dial* 2004; 17:505–515.
- ¹⁴⁷ Guarnieri, G, Biolo, G, Zanetti, M, Barazzoni, R. Chronic systemic inflammation in uremia: Potential therapeutic approaches. *Semin Nephrol* 2004; 24:441.
- ¹⁴⁸ Kovesdy, CP, Kalantar-Zadeh, K. Novel targets and new potential: developments in the treatment of inflammation in chronic kidney disease. *Expert Opin Investig Drugs* 2008; 17:451.
- ¹⁴⁹ Coritsidis G, Rifici v, Gupta S et al. Preferential binding of oxidized LdL to rat glomeruli in vivo and cultured mesangial cells in vitro. *Kidney Int* 1991; 39:858-866
- ¹⁵⁰ Goldstein JL, Brown MS. Regulation of the mevalonate pathway. *Nature*. 1990; 343:425–430.

- ¹⁵¹ Zhang FL, Casey PJ. Protein prenylation: molecular mechanisms and functional consequences. *Ann Rev Biochem.* 1996 65:241–269.
- ¹⁵² Casey PJ. Protein lipidation in cell signaling. *Science.* 1995 268: 221–225.
- ¹⁵³ Liu L, Moesner P, Kovach NL, Bailey R, Hamilton AD, Sebt SM et al. Integrin-dependent leukocyte adhesion involves geranylgeranylated protein(s). *J Biol Chem.* 1999; 274:33334–33340.
- ¹⁵⁴ Yoshida M, Sawada T, Ishii H, Gerszten RE, Rosenzweig A, Gimbrone MA Jr. et al. HMG-CoA reductase inhibitor modulates monocyte-endothelial cell interaction under physiological flow conditions in vitro: involvement of Rho GTPase-dependent mechanism. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2001; 21:1165–1171.
- ¹⁵⁵ Munro E, Patel M, Chan P, Betteridge L, Clunn G, Gallagher K et al. Inhibition of human vascular smooth muscle cell proliferation by lovastatin: the role of isoprenoid intermediates of cholesterol synthesis. *Eur J Clin Invest.* 1994; 24:766–772.
- ¹⁵⁶ Laufs U, Liao JK. Post-transcriptional regulation of endothelial nitric oxide synthase mRNA stability by Rho GTPase. *J Biol Chem.* 1998; 273:24266–24271
- ¹⁵⁷ Rodilla E, Gomez-Belda A, Costa JA, Arago M, Miralles A, Gonzalez C, et al. C-reactive protein changes with antihypertensive and statin treatment. *Med Clin (Barc).* 2005 Oct 29;125(15):561-564.
- ¹⁵⁸ Kimura M, Kurose I, Russell J, Granger DN.. Effects of fluvastatin on leukocyte– endothelial cell adhesion in hypercholesterolemic rats. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 1997;17:1521–1526.
- ¹⁵⁹ Diomedea L, Albani D, Sottocorno M, Donati MB, Bianchi M, Fruscella P et al. In vivo antiinflammatory effect of statins is mediated by nonsterol mevalonate products. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2001; 21:1327–1332.

- ¹⁶⁰ Martinez-Gonzalez J, Alfon J, Berrozpe M, Badimon L. HMG-CoA reductase inhibitors reduce vascular monocyte chemotactic protein-1 expression in early lesions from hypercholesterolemic swine independently of their effect on plasma cholesterol levels. *Atherosclerosis*. 2001;159:27–33.
- ¹⁶¹ Weitz-Schmidt G, Welzenbach K, Brinkmann V, Kamata T, Kallen J, Bruns C et al. Statins selectively inhibit leukocyte function antigen-1 by binding to a novel regulatory integrin site. *Nat Med*. 2001;7:687–692.
- ¹⁶² Frostegard J, Ulfgren AK, Nyberg P, Hedin U, Swedenborg J, Andersson U et al. Cytokine expression in advanced human atherosclerotic plaques: dominance of pro inflammatory (Th1) and macrophage-stimulating cytokines. *Atherosclerosis*. 1999; 145:33–43.
- ¹⁶³ Youssef S, Stuve O, Patarroyo JC, Ruiz PJ, Radosevich JL, Hur EM et al. The HMG-CoA reductase inhibitor, atorvastatin, promotes a Th2 bias and reverses paralysis in central nervous system autoimmune disease. *Nature*. 2002; 420:78–84.
- ¹⁶⁴ Pinderski LJ, Fischbein MP, Subbanagounder G, Fishbein MC, Kubo N, Cheroute H et al. Overexpression of interleukin-10 by activated T lymphocytes inhibits atherosclerosis in LDL receptor-deficient mice by altering lymphocyte and macrophage phenotypes. *Circ Res*. 2002; 90:1064–1071.
- ¹⁶⁵ Kureishi Y, Luo Z, Shiojima I, Bialik A, Fulton D, Lefer DJ et al. The HMG-CoA reductase inhibitor simvastatin activates the protein kinase Akt and promotes angiogenesis in normocholesterolemic animals. *Nat Med* 2000; 6: 1004-10.
- ¹⁶⁶ Dimmeler S, Aicher S, Vasa M, Mildner-Rihm C, Adler K, Tiemann M et al. HMG-CoA reductase inhibitors (statins) increase endothelial progenitor cells via de PI-3-kinase/Akt pathway. *J Clin Invest* 2001, 108:391-397.

- ¹⁶⁷ Weiss RH, Ramirez A, Joo A. Short-term pravastatin mediates growth inhibition and apoptosis, independently of Ras, via the signal proteins p27kip1 and P13 kinase. *J Am Soc Nephrol* 1990; 10:1880-1890.
- ¹⁶⁸ Hernandez-Presa MA, Martin-Ventura JL, Ortega M, Gomez-Hernández A, Tunon J, Hernández-Vargas P et al. Atorvastatin reduces the expression of cyclooxygenase-2 in a rabbit model of atherosclerosis and in cultured vascular smooth muscle cells. *Atherosclerosis* 2002; 160:49-58.
- ¹⁶⁹ Dichtl W, Dulak J, Frick M, Alber HF, Schwarzacher SP, Ares MP et al. HMG-CoA reductase inhibitors regulate inflammatory transcription factors in human endothelial and vascular smooth muscle cells. *Arterioscl Thromb vasc Biol* 2003; 23: 58-63.
- ¹⁷⁰ Martin G, Duez H, Blanquart C, Berezowski V, Poularin P, Fruchart JC et al. Statin-induced inhibition of the Rho-signaling pathway activates PPAR and induces HDL apoA-1. *J Clin Invest* 2001; 107:1423-1432.
- ¹⁷¹ Delerive P, De Bosscher K, Besnard S, Vanden Berghe W, Peters JM, Gonzalez FJ. Peroxisome proliferator-activated receptor alpha negatively regulates the vascular inflammatory gene response by negative cross-talk with transcription factors NF-kappaB and AP-1. *J Biol Biochem* 1999, 274: 32048-32050.
- ¹⁷² Marx N, Libby P, Plutzky J. Peroxisome proliferator activated receptors (PPARs) and their role in the vessel wall: possible mediators of cardiovascular risk? *J Cardiovasc Risk* 2001; 8:203-210.
- ¹⁷³ Chang JW, Yang WS, Min WK, Lee SK, Park JS, Kim SB. Effects of simvastatin on high-sensitivity C-reactive protein and serum albumin in hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 2002; 39:1213-1217.
- ¹⁷⁴ Vernaglion L, Cristofano C, Muscogiuri et al. Does atorvastatin influence serum C-reactive protein levels in patients on long-term hemodialysis? *Am J Kidney Dis* 2004; 43:471-478.

- ¹⁷⁵ Panichi v, Paoletti S, Mantuano E, manca-Rizza G, Filippi C et al. In vivo and in vitro effects of simvastatin on inflammatory markers in pre-dialysis patients. *Nephrol dial Transplant* 2006; 21:337-344.
- ¹⁷⁶ Stenvinkel, P, Andersson, P, Wang, T, et al. Do ACE-inhibitors suppress tumour necrosis factor-alpha production in advanced chronic renal failure?. *J Intern Med* 1999; 246:503.
- ¹⁷⁷ Agarwal, R. Proinflammatory effects of oxidative stress in chronic kidney disease: Role of additional angiotensin II blockade. *Am J Physiol Renal Physiol* 2003; 284:F863.
- ¹⁷⁸ Boaz, M, Smetana, S, Weinstein, T, et al. Secondary prevention with antioxidants of cardiovascular disease in end-stage renal disease (SPACE): randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2000; 356:1213.
- ¹⁷⁹ Tepel, M, van der, GM, Statz, M, et al. The antioxidant acetylcysteine reduces cardiovascular events in patients with end-stage renal failure: a randomized, controlled trial. *Circulation* 2003; 107:992.
- ¹⁸⁰ Yang, CC, Hsu, SP, Wu, MS, et al. Effects of vitamin C infusion and vitamin E-coated membrane on hemodialysis-induced oxidative stress. *Kidney Int* 2006; 69:706.
- ¹⁸¹ Ferramosca, E, Burke, S, Chasan-Taber, S, et al. Potential antiatherogenic and anti-inflammatory properties of sevelamer in maintenance hemodialysis patients. *Am Heart J* 2005; 149:820
- ¹⁸² Yamada, K, Fujimoto, S, Tokura, T, et al. Effect of sevelamer on dyslipidemia and chronic inflammation in maintenance hemodialysis patients. *Ren Fail* 2005; 27:361.
- ¹⁸³ Block, GA, Spiegel, DM, Ehrlich, J, et al. Effects of sevelamer and calcium on coronary artery calcification in patients new to hemodialysis. *Kidney Int* 2005; 68:1815.

- ¹⁸⁴ Suliman M, Johnson J, García-López E, Qhreshi AR, Molinae H et al. J-shaped mortality relationship for uric acid in CKD. *Am J Kidney Dis* 2006; 48:761-71.
- ¹⁸⁵ Madero M, Sharnak MJ, Wang X, Greene T, Beck GJ et al. Uric acid and long-term outcomes in CKD. *Am J Kidney Dis* 2009; 53:796-803.
- ¹⁸⁶ Ruggiero C, Cherubini A, Ble A et al. Uric acid and inflammatory markers. *Eur J Heart* 2006;27:1174-81
- ¹⁸⁷ Khosla UM, Zharikov S, Finch JL et al. Hyperuricemia induces endothelial dysfunction and vasoconstriction. *Kidney Int* 2005; 67:1739-1742.
- ¹⁸⁸ Lever, R, Hoult, JR, Page, CP. The effects of heparin and related molecules upon the adhesion of human polymorphonuclear leucocytes to vascular endothelium in vitro. *Br J Pharmacol* 2000; 129:533.
- ¹⁸⁹ Tyrrell, DJ, Horne, AP, Holme, KR, et al. Heparin in inflammation: potential therapeutic applications beyond anticoagulation. *Adv Pharmacol* 1999; 46:151.
- ¹⁹⁰ Bossola, M, Muscaritoli, M, Tazza, L, et al. Malnutrition in hemodialysis patients: What therapy?. *Am J Kidney Dis* 2005; 46:371.
- ¹⁹¹ Lambert, CP, Sullivan, DH, Evans, WJ. Effects of testosterone replacement and/or resistance training on interleukin-6, tumor necrosis factor alpha, and leptin in elderly men ingesting megestrol acetate: a randomized controlled trial. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2003; 58:165.
- ¹⁹² Schleithoff SS, Zittermann A, Tenderich G, Berthold HK, Stehle P, Koerfer R: Vitamin d supplementation improves cytokine profiles in patients with congestive heart failure: A double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Am J Clin Nutr* 2006;83:754–759
- ¹⁹³ Wolf M, Shah A, Gutierrez O, Ankers E, Monroy M, Tamez H, Steele D, Chang Y, Camargo CA Jr, Tonelli M, Thadhani R: Vitamin D levels and early mortality among incident hemodialysis patients. *Kidney Int* 2007;72:1004–1013

CAPÍTULO 11: REFERENCIAS

- ¹⁹⁴ Helming L, Bose J, Ehrchen J, Schiebe S, Frahm T, Geffers R, Probst-Kepper M, Balling R, Lengeling A. 1 α ,25-Dihydroxyvitamin D3 is a potent suppressor of interferon gamma-mediated macrophage activation. *Blood*. 2005; 106:4351–4358.
- ¹⁹⁵ Timms PM, Mannan N, Hitman GA, Noonan K, Mills PG, Syndercombe-Court, Aganna E, Price CP, Boucher BJ. Circulating MMP9, vitamin D and variation in the TIMP-1 response with VDR genotype: mechanisms for inflammatory damage in chronic disorders? *QJM*. 2002;95:787–796.
- ¹⁹⁶ Alborzi P, Patel NA, Peterson C, Bills JE, Bekele DM, Bunaye Z, Light RP, Agarwal R. Paricalcitol reduces albuminuria and inflammation in chronic kidney disease: a randomized double-blind pilot trial. *Hypertension* 2008; 52:249-255.
- ¹⁹⁷ www.Clinicaltrials.gov/ (Accessed on June 2, 2008). Identifier: NCT 00561093
- ¹⁹⁸ Kiely, PD, Gillespie, KM, Oliveira, DB. Oxpentifylline inhibits tumor necrosis factor-alpha mRNA transcription and protects against arthritis in mercuric chloride-treated brown Norway rats. *Eur J Immunol* 1995; 25:2899.
- ¹⁹⁹ Ehrly AM : Improvement of the flow properties of blood. A new therapeutical approach in occlusive arterial disease. *Angiology* . 1976, 27:188-196
- ²⁰⁰ Ward A, Clissold SP: Pentoxifylline. A review of its pharmacodynamic properties and its therapeutic efficacy. *Drugs* 1987;34: 50-97
- ²⁰¹ Sinzinger H. Pentoxifylline enhances formation of prostacyclin from rat vascular and renal tissue. *Prostaglandins Leukot Med* 1983; 12: 217-226.
- ²⁰² www.clinicaltrials.gov/ (Accessed on June 2, 2008). Identifier: NCT 00561093.
- ²⁰³ Yang, BB, Baughman S, Sullivan JT. Pharmacokinetics of anakinra in subjects with different levels of renal function. *Clin Pharmacol Ther* 2003; 74:85.

- ²⁰⁴ Kamar, N, Faguer, S, Esposito, L, et al. Treatment of focal segmental glomerular sclerosis with rituximab: 2 case reports. Clin Nephrol 2007; 67:250.
- ²⁰⁵ Milovanova, Slu, Lopatkina, TN, Kozlovskaja, LV, Krasnova, TN. [Monoclonal antibodies to B-lymphocytes (rituximab) in the treatment of HCV-associated severe cryoglobulinemic glomerulonephritis]. Ter Arkh 2007; 79:69.
- ²⁰⁶ Ponticelli, C. New therapies for lupus nephritis. Clin J Am Soc Nephrol 2006; 1:863.
- ²⁰⁷ Ruggenenti, P, Chiurciu, C, Abbate, M, et al. Rituximab for idiopathic membranous nephropathy: who can benefit? Clin J Am Soc Nephrol 2006; 1:738.
- ²⁰⁸ Smith, RJ, Alexander, J, Barlow, PN, et al. New approaches to the treatment of dense deposit disease. J Am Soc Nephrol 2007; 18:2447.
- ²⁰⁹ Jacobs P, Glorieux G, Vanholder R. Interleukin/cytokine profiles in hemodialysis and in continuous peritoneal dialysis. Nephrol Dial Transplant 2004; 19:41-5
- ²¹⁰ Bolton CH, Downs LG, Victory JGG et al: Endothelial dysfunction in chronic renal failure: Roles of lipoprotein oxidation and pro-inflammatory cytokines. Nephrol Dial Transplant 2001, 16: 1189–1197,
- ²¹¹ Wollert KC, Drexler H. The role of interleukin-6 in the failing heart. Heart Fail Rev 2001 6: 95–103,
- ²¹² Pickering WP, Price SR, Birgher G et al. Nutrition in CAPD: serum bicarbonate and the ubiquitin-proteasome system in muscle. Kidney Int 2005; 68:131-132.
- ²¹³ Kusniemi AM, Lapatto R, Holmberg C, Karikoski R, Rapola J, Jalanko H. Kidneys with heavy proteinuria show fibrosis inflammation and oxidative stress, but no tubular phenotype change. Kidney Int 2005; 68:121-32.

CAPÍTULO 11: REFERENCIAS

- ²¹⁴ Upadhyay A, Larson MG, Guo CY, Vasan RS, Lipinska I, O'Donnell CJ, Kathiresan S, Meigs JB, Keaney JF Jr, Rong J, Benjamin EJ, Fox CS. Inflammation, kidney function and albuminuria in the Framingham Offspring cohort. *Nephrol Dial Transplant* 2010, Aug 3 (on line).
- ²¹⁵ Girndt M, Sester U, Sester M et al. The interleukin-10 promotor genotype determines clinical immune function in hemodialysis patients. *Kidney Int* 2001, 60: 2385–2391
- ²¹⁶ Meuwese CL, Snaedal S, Halbesma N, Stenvinkel P, Dekker FW, Qureshi AR, Barany P, Heimbürger O, Lindholm B, Krediet RT, Boeschoten EW, Carrero JJ. Trimestral variations of C-reactive protein, interleukin-6 and tumour necrosis factor- α are similarly associated with survival in haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 2010, sep 15 (online)
- ²¹⁷ Rindle P, Emberson J, Lampe F, Walker M, Whincup P, Fahey T, Ebrahim S. Predictive accuracy of the Framingham coronary risk score in British men: prospective cohort study. *BMJ* 327:1267, 2003
- ²¹⁸ Lee AJ, Lowe GD, Woodward M, Tunstall-Pedoe H. Fibrinogen in relation to personal history of prevalent hypertension, diabetes, stroke, intermittent claudication, coronary heart disease, and family history: the Scottish Heart Health Study. *Br Heart J* 1993; 69: 338–42.
- ²¹⁹ Ridker PM. Inflammation, atherosclerosis, and cardiovascular risk: an epidemiologic view. *Blood Coagul Fibrinolysis* 1999; 10 Suppl 1: S9–12.
- ²²⁰ Zoccali C, Mallamaci F, Tripepi G, Cutrupi S, Parlongo S, Malatino LS, Bonanno G, Rapisarda F, Fatuzzo P, Seminara G, Stancanelli B, Nicocia G, Buemi M. Fibrinogen, mortality and incident cardiovascular complications in end-stage renal failure. *J Intern Med* 2003, 254:132-9.

- ²²¹ Weiner DE, Tighiouart H, Elsayed EF, Griffith JL, Salem DN, Levey AS and Sarnak MJ. The relationship between nontraditional risk factors and outcomes in individuals with stage 3 to 4 CKD. *Am J Kidney Dis* 2008, 51:212-23.
- ²²² Weiner DE, Tighiouart H, Elsayed EF, Griffith JL, Salem DN, Levey AS and Sarnak MJ. Inflammation and cardiovascular events in individuals with and without chronic kidney disease. *Kidney Int*, 2008, 73:1406-1412.
- ²²³ Ridker PM, Cannon CP, Morrow D, Rifai N, Rose LM, McCabe CH, Pfeffer MA, Braunwald E; Pravastatin or Atorvastatin Evaluation and Infection Therapy-Thrombolysis in Myocardial Infarction 22 (PROVE IT-TIMI 22) Investigators: C-reactive protein levels and outcomes after statin therapy. *N Engl J Med* 2005, 352: 20–28.
- ²²⁴ Nissen SE, Tuzcu M, Schoenhagen P, Crowe T, Sasiela WJ, Tsai J, Orazem J, Magorien RD, O'Shaughnessy C, Ganz P; Reversal of Atherosclerosis with Aggressive Lipid Lowering (REVERSAL) Investigators: Statin therapy, LDL cholesterol, C-reactive protein, and coronary artery disease. *N Engl J Med* 2005, 352: 29–38.
- ²²⁵ Tonelli M, Isles C, Curhan GC, Tonkin A, Pfeffer MA, Shepherd J, Sacks FM, Furberg C, Cobbe SM, Simes J, Craven T, West M: Effect of pravastatin on cardiovascular events in people with chronic kidney disease. *Circulation* 2004, 110: 1557–1563.
- ²²⁶ Fathi R, Isbel N, Short L, Haluska B, Johnson S, Marwick TH: The effect of long-term aggressive lipid lowering on ischemic and atherosclerotic burden in patients with chronic kidney disease. *Am J Kidney Dis* 2004, 43: 45–52.
- ²²⁷ Panichi V, Paoletti S, Mantuano E, Manca-Rizza G, Filippi C, Santi S, Taccola D, Donadio C, Tramonti G, Innocenti M, Casto G, Consani C, Sbragia G, Franzoni F, Galetta F, Panicucci E, Barsotti G: In vivo and in vitro effects of simvastatin on inflammatory markers in pre-dialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 2006, 21: 337–344,

- ²²⁸ Epstein M, Campese VM: Pleiotropic effects of 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase inhibitors on renal function. *Am J Kidney Dis* 2005, 45: 2–14.
- ²²⁹ Mason RP, Walter MF, Jacob RF: Effects of HMG-CoA reductase inhibitors on endothelial function. *Circulation* 2004, 109[Suppl II]: II34 –II41.
- ²³⁰ Arici M, Walls J: End-stage renal disease, atherosclerosis, and cardiovascular mortality: Is C-reactive protein the missing link? *Kidney Int* 2001, : 407–414.
- ²³¹ Colhoun HM, Betteridge DJ, Durrington PN, Hitman GA, Neil HA, Livingstone SJ, Thomason MJ, Mackness MI, Charlton-Menys V, Fuller JH; CARDS investigators: Primary prevention of cardiovascular disease with atorvastatin in type 2 diabetes in the Collaborative Atorvastatin Diabetes Study (CARDS): Multicentre randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2004, 364: 685–696.
- ²³² Wanner C, Krane V, Marz W, Olschewski M, Mann JF, Ruf G, Ritz E; German Diabetes and Dialysis Study Investigators: Atorvastatin in patients with type 2 diabetes mellitus undergoing hemodialysis. *N Engl J Med* 2005, 353: 238–248.
- ²³³ Fellström BC, Jardine AG, Schmieder RE, Holdaas H, Bannister K, Beutler J, Chae DW, Chevaile A, Cobbe SM, Grönhagen-Riska C, De Lima JJ, Lins R, Mayer G, McMahon AW, Parving HH, Remuzzi G, Samuelsson O, Sonkodi S, Sci D, Süleymanlar G, Tsakiris D, Tesar V, Todorov V, Wiecek A, Wüthrich RP, Gottlow M, Johnsson E, Zannad F; AURORA Study Group Rosuvastatin and cardiovascular events in patients undergoing hemodialysis. *N Engl J Med* 2009, 360: 1395-1407.
- ²³⁴ . Ichihara A, Hayashi M, Ryuzaki M, Hands M, Furukawa T, Saruta T: Fluvastatin prevents development of arterial stiffness in haemodialysis patients with type 2 diabetes mellitus. *Nephrol Dial Transplant* 2002, : 1513–1517.
- ²³⁵ Weinhold B, Ruther U: Interleukin-6 dependent and independent regulation of the human C-reactive gene. *Biochem J* 1997, 327: 425–429.

- ²³⁶ Lottermoser K, Petras S, Poge U, Fimmers R, Hertfelder HJ, Schiermeyer B, Vetter H, Dusing R: The fibrinolytic system in chronic renal failure. *Eur J Med Res* 2001, 28: 372–376.
- ²³⁷ Krysiak R, Okopien B, Herman Z: Effects of HMG-CoA reductase inhibitors on coagulation and fibrinolysis processes. *Drugs* 2003, 63: 1821–1854.
- ²³⁸ Sommeijer DW, MacGillavry MR, Meijers JC, Van Zanten AP, Reiter PH, Ten Cate H: Anti-inflammatory and anticoagulant effects of pravastatin in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2004, 27: 468–473.
- ²³⁹ Malyszko J, Malyszko JS, Hryszko T, Mysliwiec M: Influence of simvastatin on aspects of thrombogenesis in CAPD patients. *Perit Dial Int* 2003, 23: 260–266.
- ²⁴⁰ Opartny K Jr, Opatrna S, Vit L, Opartny K: Tissue-type plasminogen activator (tPA) and its inhibitor (PAI-1) in patients treated with continuous ambulatory peritoneal dialysis. *Am J Nephrol* 1998, 18: 186–192.
- ²⁴¹ Yorioka N, Masaka T, Ito T, Kushihata S, Nishida Y, Taniguchi Y, Oda H, Yamakido M: Lipid-lowering therapy and coagulation/fibrinolysis parameters in patients on peritoneal dialysis. *Int J Artif Organs* 2000, 23: 27–32.
- ²⁴² Ridker PM, MacFadyen J, Libby P, Glynn RJ. Relation of baseline high-sensitivity C-reactive protein level to cardiovascular outcomes with rosuvastatin in the Justification for Use of statins in Prevention: an Intervention Trial Evaluating Rosuvastatin (JUPITER). *Am J Cardiol* 2010, 106:204-209.
- ²⁴³ Matthews DR, Hosker JP, Rudenski AS, Naylor BA, Treacher DF, Turner RC. Homeostasis model assessment: Insulin resistance and beta-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. *Diabetologia* 1985, 28:412-419.
- ²⁴⁴ Ascaso JF, Romero P, Read JR, Priego A, Valdecabres C, Carmena R. Insulin resistance quantification by fasting insulin plasma values and HOMA

index in a non-diabetic population (in Spanish). *Med Clin (Barc)* 2001, 117: 530-533.

²⁴⁵ Hotta K, Funahashi T, Arita Y, Takahashi M, Matsuda M, Okamoto Y, Iwahashi H, Kuriyama H, Ouchi N, Maeda K, Nihsida M, Kihara S, Sakai N, Nakajima T, Hasegawa K, Maraguchi M, Ohmoto Y, Nakaruma T, Yamashita S, Hanafusa T, Matsuzawa Y: Plasma concentration of a novel adipose-specific protein, adiponectin, in type 2 diabetic patients. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2000, 20: 1595 –1599.

²⁴⁶ Cohen P, Khao C, Cai X: Selective deletion of leptin receptor in neurons lead to obesity. *J Clin Invest* 2001, 108 : 1113 –1121.

²⁴⁷ Kurella M, Lo JC, Chertow GM: Metabolic syndrome and the risk for chronic kidney disease among nondiabetic adults. *J Am Soc Nephrol* 2005,16 : 2134 – 2140.

²⁴⁸ Weyer C, Funahashi T, Tanaka S, Hotta K, Matsuzawa Y, Pratley RE, Tatarani PA: Hypoadiponectinemia in obesity and type 2 diabetes: Close association with insulin resistance and hyperinsulinemia. *J Clin Endocrinol Metab* 2001, 86: 1930 –1935.

²⁴⁹ Pischon T, Girman CJ, Hotamisligil GS, Rifai N, Hu FB, Rimm EB: Plasma adiponectin levels and risk of myocardial infarction in men. *JAMA* 2004, 291 : 1730 –1737.[

²⁵⁰ Schupp M, Janje J, Clasen R. Angiotensin type 1 receptro blockers induce peroxisome proliferator-activate receptor-gamma activity. *Circ ulation* 2004, 109: 2054-2057.

²⁵¹ Pershadsingh HA, Kurtz TW. The insulin-sensitizing effect of telmisartan. *Diabetes Care* 2004, 4:1015-1016.

²⁵² Berne C, Pollare T, Lithell H. Effects of antihypertensive treatment on insulin sensitivity with special reference to ACE inhibitors. *Diabetes Care* 1991, 14 (suppl 4): 39-47.

CAPÍTULO 11: REFERENCIAS

- ²⁵³ Jakob S, Rett K, Henriksen EJ. Antihypertensive therapy and insulin sensitivity: Do we have to redefine the role of beta-blocking agent. *Am J Hypertens* 1998, 11: 1258-1265.
- ²⁵⁴ Scheen AJ. Prevention of type 2 diabetes mellitus through inhibition of the renin-angiotensin system. *Drugs* 2004, 64: 2537-2565.
- ²⁵⁵ Okada K, Hirano T, Ran J, Adachi M. Olmesartan medoxomil, an angiotensin II receptor blocker ameliorates insulin resistance and decrease triglyceride production in fructose fed rats. *Hypertens Res* 2004, 27: 2933-2939..
- ²⁵⁶ Gillespie EI, White CM, Kardas M, Coleman CI. The impact of ACE inhibitors or angiotensin II type 1 receptor blockers on the development of new-onset type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2005, 28:2261-2266.
- ²⁵⁷ Fliser D, Buchholz K, Haller H for the European Trial on Olmesartan and Pravastatin in Inflammation and atherosclerosis (EUTOPIA) investigators: Antiinflammatory effects on angiotensin II subtype 1 receptor blockade in hypertensive patients with microinflammation. *Circulation* 2004, 110:1103-1107.
- ²⁵⁸ Kurata A, Nishizawa H, Kihara S, Maeda N, Sonoda M, Okada T, Ohashi K, Hibuse T, Fujita K, Yasui A, Hiuge A, Kumada M, Kuriyama H, Shimomura I, Funahashi T. Blockade of Angiotensin II type-1 receptor reduces oxidative stress in adipose tissue and ameliorates adipocytokine dysregulation. *Kidney Int* 2006, 70:1717-24.
- ²⁵⁹ Guo LL, Pan Y, Jin HM. Adiponectin is positively associated with insulin resistance in subjects with type 2 diabetic nephropathy and effects of angiotensin II type 1 receptor blocker losartan. *Nephrol Dial Transplant* 2009, 24: 1876-83.

CAPÍTULO 11: REFERENCIAS

- ²⁶⁰ Yu C, Gong R, Rifai A, Tolbert EM, Dworkin LD. Long-term, high-dosage candesartan suppresses inflammation and injury in chronic kidney disease: nonhemodynamic renal protection. *J Am Soc Nephrol* 2007, 18:750-759.
- ²⁶¹ Farquharson CA, Butler R, Hill A, Belch JJ, Struthers A. Allopurinol improves endothelial dysfunction in chronic heart failure: *Circulation* 2002, 106:221-226.
- ²⁶² George J, Carr E, Davies J, Belch JJ, Struthers A: High-dose allopurinol improves endothelial function by profoundly reducing vascular oxidative stress and not by lowering uric acid. *Circulation* 2006, 114; 2508-2516.
- ²⁶³ Siu YP, Leung KT, Tong Mk, Kwan THI: Use of allopurinol in slowing the progression of renal disease through its ability to lower serum uric acid level. *Am J Kidney Dis* 2006, 47:51-59,.
- ²⁶⁴ Ruggiero C, Cherubini A, Ble A, Bos AJ, Maggio M, Dixit VD; Lauretani F, Bandinelli S, Senin U, Ferrucci L: Uric acid and inflammatory markers. *Eur J Heart* 2006, 27:1174-81..
- ²⁶⁵ Khosla UM, Zharikov S, Finch JL et al: Hyperuricemia induces endothelial dysfunction and vasoconstriction. *Kidney Int* 2005, 67: 1739-1742..
- ²⁶⁶ Feig DL, Soletsky B, Johnson RJ: Effect of allopurinol on the blood pressure of adolescents with newly diagnosed essential hypertension. *JAMA* 2008, 330; 94-32..
- ²⁶⁷ Kanbay M, Ozkara A, Selcoki Y, Isik B, Turgut F, Bavbek N, Uz E, Akcay A, Yigitoglu R, Covic A: Effect of treatment of hiperuricemia with allopurinol on blood pressure, creatinine clearance, and proteinuria in patients with normal renal function. *Int Urol Nephrol* 2007, 39:1227-33.
- ²⁶⁸ Feig DI, Kang DH and Johnson R. Uric acid and cardiovascular risk. *N Engl J Med* 2008; 359:1811-21
- ²⁶⁹ Edwards NL. The role of hyperuricemia and gout in kidney and cardiovascular disease. *Cleve Clin J of Med* 2008, 75, suppl 5: S13-S16.

- ²⁷⁰ Fang J, Aderman M : Serum uric acid and cardiovascular mortality: the NHANES I epidemiologic follow-up study, 1971-1972. JAMA 2000, 283:2404-2410..
- ²⁷¹ Culleton BJ, Larson MG, Kannel WB, Levy D: Serum uric acid and risk for cardiovascular disease and death: the Framingham Heart Study. Ann Intern Med 1999, 131:7-13.
- ²⁷² Navaneethan SD and Beddhu S: Associations of serum uric acid with cardiovascular events and mortality in moderate chronic kidney disease. Nephrol Dial Transplant 2009, 24:1260-1266.
- ²⁷³ Akalin E, Ganeshan SV, Winston J, Muntner P: Hyperuricemia is associated with the development of the composite outcomes of new cardiovascular events and chronic allograft nephropathy. Transplantation 2008, 86:652-658..
- ²⁷⁴ Norman A, Ang DSC, Ogston S, Lang CC, Struthers AD. Effect of high-dose allopurinol on exercise in patients with chronic stable angina: a randomized, placebo controlled crossover trial. Lancet 2010, 375: 2161-7.
- ²⁷⁵ Thanassoulis G, Brophy JM, Richard H, Pilote L. Gout, allopurinol use, and heart failure outcomes. Arch Intern Med 2010, 170:1358-1364.
- ²⁷⁶ Strieter RM, Remick DK, Remick DG, Ward PA, Spengler RN, Lunch JP, Larrick J et al: Cellular and molecular regulation of TNF- α production by pentoxifylline. Biochem Biophys Res Commun 1988; 155:1230-1236
- ²⁷⁷ Gallardo JM, Prado-Urbe MC, Amato D, Paniagua R: Inflammation and oxidative stress markers by pentoxifylline treatment in rats with chronic renal failure and high sodium intake. Arch Med Res 2007;38:4-38
- ²⁷⁸ Navarro-Gonzalez JF, Jarque A, Muros M, Mora C, Garcia J; Tumor necrosis factor α as a therapeutic target for diabetic nephropathy. Cytokine Growth Factor Rev 2009; 20:165-173.

- ²⁷⁹ Diskin C, Stokes J, Dansby L, Radcliff L, Carter T: Willl the addition of pentoxigylline reduce proteinuria in patients with diabetic glomerulosclerrosis refractory to maximal doses of both and angiotensin-converting enzyme inhibitor and an angiotensin receptor blocker? J Nephrol 2007, 20:410-416
- ²⁸⁰ Lin S, Chen Y, Chiang W, Wu K, Tsai T: Effect of pentoxifylline in addition to losartan on proteinuria and GFR in CKD: A 12-month randomized trial. Am J Kidney Dis 2008, 52:464-74.
- ²⁸¹ Perkins RM, Aboudara MC, UY AL, Olson SW, Cushner HM and Yuan CM: Effect of pentoxifylline on GFR decline in CKD: A pilot, double-blind, randomized, placebo-controlled trial. Am J Kidney Dis 2009, 53: 606-616.
- ²⁸² Mc Cormick BB, Sydor A, Akbari A, Fergusson D, Doucette S and Knoll G: The effect of pentoxifylline on proteinuria in diabetic kidney disease: a meta-analysis. Am J Kidney Dis 2008:52:54-463.
- ²⁸³ Navarro JF, Mora C. Effects of pentoxifylline in patients with diabetic nephropathy. Diabetes Care 1999, 22:1006-1008.
- ²⁸⁴ Navarro JF, Mora C, Rivero A, Gallego E, Chahin J, Macia M et al: Urinary protein excretion an serum tumor necrosis factor in diabetic patients with advanced renal failure: effects of pentoxifylline administration. Am J Kidney Dis 1999; 33:458-63.